



HAL
open science

Trajectoires de symptômes dépressifs chez les sujets âgés : profils, déterminants et événements évolutifs à partir des données sur 20 ans de la cohorte PAQUID.

Delphine Montagnier

► **To cite this version:**

Delphine Montagnier. Trajectoires de symptômes dépressifs chez les sujets âgés : profils, déterminants et événements évolutifs à partir des données sur 20 ans de la cohorte PAQUID.. Sciences agricoles. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066063 . tel-01023983

HAL Id: tel-01023983

<https://theses.hal.science/tel-01023983>

Submitted on 15 Jul 2014

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale 158 « Cerveau-Cognition-Comportement »

Unité Inserm U669 « Santé Mentale et Santé Publique »

Trajectoires de symptômes dépressifs chez les sujets âgés

*Profils, déterminants et événements évolutifs à partir
des données sur 20 ans de la cohorte PAQUID*

Par Delphine MONTAGNIER

Thèse de doctorat

Dirigée par le Professeur Frédéric ROUILLON

Co-dirigée par le Docteur Fannie ONEN

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2014

Devant un jury composé de :

Guy THOMAS (PUPH)

Alexis ELBAZ (DR-HDR)

Frédéric LIMOSIN (PUPH)

Jean-François DARTIGUES (PUPH)

Bruno FALISSARD (PUPH)

Frédéric ROUILLON (PUPH)

Fannie ONEN (DR)

Représentant de l'UPMC

Rapporteur

Rapporteur

Juge

Juge

Directeur

Co-directeur

*A Olivier, Lulu et son petit frère,
A mes « vieux »,
A ceux qui m'ont soutenue durant ce travail,*

Et à tous ceux qui partagent mes rires...

Remerciements

Merci à **Bruno Falissard**, pour m'avoir accueillie au sein de ton unité de recherche. J'ai pu apprécier ton ouverture d'esprit et la richesse de ton savoir. Je t'en suis sincèrement reconnaissante.

Merci à **Jean-François Dartigues** pour votre confiance en mettant à ma disposition cette formidable base de données. Merci également à l'ensemble des personnes impliquées dans la gestion ou la valorisation de l'étude PAQUID, en particulier Karine Pérès, Pascale Barberger-Gateau, Cécile Proust-Lima, Mélanie Le Goff et Annie Fourier-Réglat, pour nos échanges fructueux.

Merci à **Frédéric Rouillon**, mon directeur de thèse, pour votre confiance et votre patience.

Merci à **Fannie Onen**, ma codirectrice de thèse, pour ton soutien et ton œil expert sur les personnes âgées.

Merci à **Alexis Elbaz** et **Frédéric Limosin** d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, et d'avoir fourni des rapports approfondis et encourageants dont les remarques ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Merci à **Guy Thomas** de me faire l'honneur d'être membre du jury et d'y représenter l'UPMC.

Merci aux membres de l'unité 669, en particulier **Caroline, Christine, Caroline, Clémentine, Juliette, Evelyne, Xavier, Amélie, Laura, Sylvana, Florian, Sophie, Valérie, Alexandra, Jeanne, Tiba, Marie, Mario, Anne, Anne-Marie** pour avoir aussi incarné la partie « plaisir » de ce travail.

Merci aux relecteurs attentifs et pertinents,

Et aussi merci aux babysitters !

Table des matières

Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	9
INTRODUCTION	11
1 CONTEXTE SCIENTIFIQUE DE LA THESE	14
1.1 Particularités de la dépression chez la personne âgée	15
1.1.1 Particularités sémiologiques	15
1.1.2 Spécificité des modèles étiologiques	16
1.1.3 Spécificité des cadres nosographiques	18
1.1.4 Particularités de la prise en charge	23
1.2 Epidémiologie de la dépression du sujet âgé	25
1.2.1 Prévalence et incidence	26
1.2.2 Diagnostic et prise en charge	27
1.2.3 Facteurs associés et facteurs de risque	27
1.2.4 Risques évolutifs.....	28
1.2.5 Histoire naturelle des symptômes dépressifs en population générale	31
2 OBJECTIFS DE LA THESE	36
2.1 Objectif général	37
2.2 Objectifs spécifiques.....	37
3 MATERIELS ET METHODES.....	38
3.1 Population d'étude	39
3.1.1 La cohorte PAQUID.....	39
3.1.2 Population d'étude pour ce travail	40
3.2 Mesure de la symptomatologie dépressive : l'échelle Center for Epidemiological Studies - Depression (CES-D).....	41
3.2.1 Description et construction de l'échelle	41
3.2.2 La CES-D en population âgée	42
3.3 Mesure des autres variables.....	44
3.4 Analyse des données	48
3.4.1 Gestion des données.....	48

3.4.2	Analyses descriptives	48
3.4.3	Analyse de l'évolution des symptômes dépressifs	49
4	RESULTATS	53
4.1	Analyses descriptives préliminaires.....	54
4.1.1	Description de la population d'étude	54
4.1.2	Evaluation de la symptomatologie dépressive par la CES-D.....	55
4.2	Etude 1 : Hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population âgée : trajectoires entre 1988 et 2008.....	65
4.2.1	Etat des lieux et objectifs	65
4.2.2	Méthodes	69
4.2.3	Résultats	70
4.2.4	Discussion	73
4.3	Etude 2 : Effet du vieillissement : trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge	88
4.3.1	Etat des lieux et objectifs	88
4.3.2	Méthodes	90
4.3.3	Résultats	92
4.3.4	Discussion	96
4.4	Etude 3 : Inter-relations entre trajectoires de symptômes dépressifs et trajectoires de consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008	111
4.4.1	Etats des lieux et objectifs.....	111
4.4.2	Méthodes	113
4.4.3	Résultats	114
4.4.4	Discussion	118
5	DISCUSSION GENERALE	134
5.1	Rappel des principaux résultats.....	135
5.2	Analyse et interprétation des résultats	136
5.2.1	Hétérogénéité et trajectoires individuelles de développement.....	136
5.2.2	Age et dépression.....	137
5.2.3	Différences entre les hommes et les femmes au regard des trajectoires dépressives.....	140
5.2.4	Consommation d'antidépresseur.....	142

5.2.5	Consommation de benzodiazépine.....	147
5.2.6	Effet du veuvage.....	148
5.2.7	Comorbidités somatiques	149
5.2.8	Dépression et mortalité	151
5.2.9	Dépression et institutionnalisation	151
5.3	Limites.....	153
CONCLUSION		158
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		162
ANNEXES.....		185
	Annexe 1 : échelle « Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale »	
	Annexe 2 : poster « 17-year trajectory patterns of depressive symptoms in community-dwelling elderly: Associated factors and outcomes », 15 ^{ème} symposium de l'European Psychiatric Association – Section Epidemiology and Social Psychiatry, 2010	
	Annexe 3 : article « Aging and trajectories of depressive symptoms in community-dwelling men and women », International Journal of Geriatric Psychiatry, 2013.	
	Annexe 4 : curriculum vitae	
RESUMES.....		206

Liste des abréviations

ADL : Activity of Daily Living scale

ADT : Antidépresseur Tricyclique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CEP : Certificat d'Etudes Primaires

CES-D : Center for Epidemiologic Studies – Depression scale

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder

ECT : ElectroConvulsivoThérapie

et : écart-type

GBTM : Group Based Trajectory Model

GDS : Geriatric Depression Scale

IADL : Instrumental Activity of Daily Living scale

IC₉₅ : Intervalle de Confiance à 95 %

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

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la sérotonine

MADRS : Montgomery & Asberg Depression Rating Scale

MMSE : Mini Mental State Examination

RC : Rapport de Cotes

SDS : Self-rating Depression Scale

TMS : Stimulation Magnétique Transcranienne

VIF : Variance Inflation Factor

Liste des tableaux

Tableau 1.2.1. Etudes de l'histoire naturelle des symptômes dépressifs en population générale âgée.....	35
Tableau 3.3.1. Résumé des variables en fonction de leur stabilité dans le temps et de leur recueil dans l'étude PAQUID.....	47

Analyses descriptives préliminaires

Tableau 4.1.1. Comparaison des sujets inclus et exclus de notre travail (à l'inclusion).....	58
Tableau 4.1.2. Caractéristiques des sujets à l'inclusion.....	59
Tableau 4.1.3. Comparaison des sujets vus, non vus vivants et non vus décédés au cours du suivi.....	61
Tableau 4.1.4. Comparaison des sujets vus, réponders et non réponders à la CES-D.....	62
Tableau 4.1.5. Facteurs associés au nombre de scores à la CES-D renseignés.....	63
Tableau 4.1.6. Facteurs associés au score à la CES-D à l'inclusion (modèles de régression linéaire univariés).....	64

Etude 1

Tableau 4.2.1. Etudes d'identification de trajectoires pour explorer l'évolution des symptômes dépressifs en population générale âgée.....	68
Tableau 4.2.2. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle.....	83
Tableaux 4.2.3. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires.....	84
Tableau 4.2.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de CES-D.....	85
Tableau 4.2.5. Effet du veuvage sur l'appartenance aux trajectoires de CES-D selon le sexe et les antécédents dépressifs.....	86
Tableau 4.2.6. Evènements évolutifs associés aux groupes de trajectoires.....	87

Etude 2

Tableau 4.3.1. Etudes longitudinales de l'évolution des symptômes dépressifs avec l'âge en population générale âgée.....	89
Tableau 4.3.2.A. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle (hommes)...	103

Tableau 4.3.2.B. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle (femmes)....	104
Tableau 4.3.3.A. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires (hommes).....	105
Tableau 4.3.3.B. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires (femmes).....	106
Tableau 4.3.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de CES-D selon l'âge	107
Tableau 4.3.5. Evènements évolutifs associés aux groupes de trajectoires.....	108
Tableau 4.3.6. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge.....	109

Etude 3

Tableau 4.4.1. Etudes de l'évolution de la prévalence de la consommation d'antidépresseur chez les sujets âgés.....	112
Tableau 4.4.2. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle.....	127
Tableau 4.4.3. Caractéristiques associées à chaque groupe de consommation d'antidépresseur.....	129
Tableau 4.4.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur.....	130
Tableau 4.4.5. Répartition des sujets dans chacun des 15 sous-groupes définis par l'appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs.....	132
Tableau 4.4.6. Description et comparaison des sous-groupes « fonctionnels ».....	133

Liste des figures

Analyses descriptives préliminaires

Figure 4.1.1. Evolution de la population d'étude et de la réponse à la CES-D au cours du suivi.....	60
---	----

Etude 1

Figure 4.2.1. Evolution des scores moyens à la CES-D entre 1988 (T ₀) et 2008 (T ₂₀).....	82
Figure 4.2.2. Evolution des symptômes dépressifs entre 1988 et 2008 : modèle à 5 trajectoires.....	83

Etude 2

Figure 4.3.1. Evolution des scores moyens à la CES-D en fonction de l'âge et du sexe.....	102
Figure 4.3.2.A. Evolution des symptômes dépressifs selon l'âge : modèle à 3 trajectoires chez les hommes.....	103
Figure 4.3.2.B. Evolution des symptômes dépressifs selon l'âge : modèle à 3 trajectoires chez les femmes.....	104
Figure 4.3.3.A. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge (hommes).....	110
Figure 4.3.3.B. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge (femmes).....	110

Etude 3

Figure 4.4.1. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 (T ₀) et 2008 (T ₂₀).....	126
Figure 4.4.1bis. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008, selon le type d'antidépresseur.....	126
Figure 4.4.2. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008 : modèle à 3 trajectoires.....	127
Figures 4.4.3. Proportion de chaque type d'antidépresseur à chaque temps de suivi selon les groupes de trajectoire.....	128

Figure 4.4.4. Probabilités d'appartenir aux 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur en fonction de l'appartenance aux 5 trajectoires de symptômes dépressifs.....131

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, la population âgée n'a cessé de croître dans l'ensemble des pays occidentaux. En France par exemple, elle a presque triplé en un demi-siècle et on compte aujourd'hui 10,7 millions de personnes âgées de 65 ans et plus alors qu'elles n'étaient que 6,7 millions en 1950. La population âgée représentait alors 11 % de la population totale et ceux de moins de 20 ans presque un tiers (30 %). Aujourd'hui, ces proportions sont respectivement de 17 % et de 24 %¹ et selon les projections démographiques, la proportion des personnes de 65 ans et plus dépassera celle des moins de 20 ans à partir des années 2030 (Blanpain 2010). Ainsi, on observe un « vieillissement de la population »². Celui-ci résulte de la baisse de la natalité observée dès le XIX^{ème} siècle suivie de l'augmentation de l'espérance de vie au cours du XX^{ème} siècle. Cette dernière est aujourd'hui en France de 85 ans pour les femmes et de 78,7 ans pour les hommes, soit 15 ans de plus par rapport à l'espérance de vie à la naissance en 1950³, et 35 ans de plus par rapport à celle de 1900. De plus, la première génération très nombreuse du baby boom de l'après seconde guerre mondiale fait désormais partie de ce groupe.

Cette explosion démographique de la population âgée a de multiples implications, économiques, sociales mais aussi médicales. Elle a amené à reconsidérer le vieillissement et les questions de santé liés à l'âge, afin de développer une offre de soins adaptée à cette population complexe et spécifique. Outre la santé physique, la santé mentale est une composante majeure de la santé des sujets âgés. En effet, dans cette population, les symptômes psychiatriques représentent une cause importante de dépendance, de demande de soins et d'entrée en institution (Afram 2013). Les troubles dépressifs, avec les pathologies démentielles, sont les maladies mentales les plus fréquentes en population âgée.

Face à la nécessité pour les médecins et les tutelles de mieux cerner les troubles dépressifs dans cette population, une épidémiologie de la dépression du sujet âgé a émergé dès les années 1980. Si l'objectif des premières études, principalement transversales, était d'en estimer la prévalence et d'en explorer les facteurs associés, la réalisation d'études longitudinales a permis par la suite de fournir des estimations de son incidence, des

¹ <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/irweb/sd2010/dd/pyramide/pyramide.htm>

² Notion introduite par le démographe Alfred Sauvy en 1928

³ http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm

informations plus précises sur ses facteurs de risques, ainsi que sur ses modalités évolutives et ses facteurs pronostiques.

Cependant des travaux actuels indiquent que la dépression chez les personnes âgées reste encore trop souvent méconnue ou non prise en charge, et soulignent d'une façon générale son mauvais pronostic.

Renforcer nos connaissances sur son histoire naturelle apparaît crucial afin d'optimiser nos stratégies de dépistage, de traitement et de prévention.

Ce travail de thèse visait donc à mieux connaître l'histoire naturelle de la dépression de la personne âgée en étudiant, à l'aide d'une méthode d'analyse moderne, l'évolution des symptômes dépressifs chez des sujets âgés français issus de la population générale et suivis pendant 20 ans.

La première partie du présent document est consacrée à l'exposé du contexte scientifique dans lequel s'est déroulée la recherche. Nous y décrivons les particularités cliniques de la dépression chez la personne âgée et en situons les principales données épidémiologiques, notamment concernant son histoire naturelle.

Dans une deuxième partie, nous exposons nos objectifs précis et nous détaillons les matériels et méthodes utilisés pour notre travail.

Dans la partie « Résultats », nous décrivons trois études dont les résultats ont été présentés en congrès, publiés ou en projet de publication. Ces études traitent pour l'une de l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population âgée, pour l'autre de l'effet du vieillissement sur la symptomatologie dépressive, et pour la dernière des interrelations entre évolution des symptômes dépressifs et évolution de la consommation d'antidépresseur. Les résultats obtenus sont comparés aux données existantes de la littérature dans la partie « discussion » de chaque étude.

Enfin, dans une dernière partie, nous développons une discussion de l'ensemble du travail permettant d'analyser et interpréter les résultats des trois études et d'en discuter les limites, avant de proposer une conclusion générale.

1 CONTEXTE SCIENTIFIQUE DE LA THESE

1.1 Particularités de la dépression chez la personne âgée

1.1.1 Particularités sémiologiques

La dépression du sujet âgé se caractérise par une présentation souvent atypique, voire trompeuse, et les ouvrages cliniques décrivent plusieurs formes, ou « masques », de la dépression du sujet âgé (Ferrey 2000, Clément 2012). Ce polymorphisme tend à être confirmé par les études phénoménologiques (Blazer 2003, Hegeman 2012, Hybels 2009a, 2012). Il résulte des modifications du fonctionnement psychique liées au vieillissement et de la présence fréquente de co-morbidités qui imprègnent le tableau clinique. Il est important à souligner car il participe aux carences concernant tant le dépistage, le diagnostic que le traitement.

Ainsi, la tristesse est rarement exprimée explicitement, au profit d'une lassitude, d'un sentiment douloureux de vide ou d'une indifférence affective. Cette « dépression sans tristesse » (Gallo 1997, Blazer 2003) n'est pas sans évoquer la notion psychosomatique de « dépression essentielle », modalité dépressive caractéristique des fonctionnements psychiques opératoires (Talpin 2005).

Les plaintes somatiques voire hypocondriaques occupent souvent le devant de la scène : fatigue, troubles du sommeil, douleurs, céphalées, symptômes digestifs ou urinaires, souvent à l'origine d'une quête médicale insatisfaite (Balsis 2008, Hegeman 2012).

Les symptômes cognitifs (troubles mnésiques, attentionnels et exécutifs) peuvent également être particulièrement marqués. La plainte mnésique est alors très anxiogène, portée par le patient, souvent disproportionnée par rapport à la profondeur de l'atteinte. Celle-ci est fluctuante et porte sur les processus de rappel tant des faits récents qu'anciens. Au maximum, un tableau de démence peut se réaliser : on parle de « dépression pseudo-démentielle » ou « pseudo-démence dépressive » (Alexopoulos 2005).

L'anxiété peut être au premier plan et se présenter sous une forme confusionnelle, hystérisante ou régressive (Byers 2010). Elle peut s'accompagner d'une consommation abusive d'alcool ou de benzodiazépine.

Sont décrites aussi des formes caractérielles où le sujet va se montrer grincheux, revendiquant, agressif (Pinquier 2005).

Les caractéristiques mélancoliques et le délire sont également plus présents chez le sujet âgé (idées de préjudice, vol, spoliation, ruine, culpabilité, incurabilité jusqu'au syndrome de Cotard de négation d'organe ; Blazer 2003, Brodaty 2005).

Enfin l'apathie et la démotivation (« à quoi bon? ») sont fréquemment rencontrées et définissent ce que certains auteurs appellent la « dépression conative » (Hazif-Thomas 2004).

1.1.2 Spécificité des modèles étiologiques

La vulnérabilité dépressive chez le sujet âgé est reconnue depuis longtemps, qu'il s'agisse de réflexion des philosophes antiques tels Cicéron⁴, d'écrivains classique comme Michel de Montaigne⁵ ou Simone de Beauvoir⁶, ou des aliénistes du 19^{ème} siècle comme Emil Kraepelin, père de la notion de mélancolie d'involution.

Cependant, les modifications qui accompagnent le vieillissement ne peuvent être interprétées uniquement comme une fonction de l'âge seul. Elles sont influencées par le patrimoine génétique, le niveau socio-culturel, la morbidité, les capacités d'adaptation biologiques et psychologiques du sujet.

De ce fait, et à l'instar d'autres pathologies psychiques, plusieurs modèles étiologiques ont été proposés pour expliquer la survenue d'une dépression spécifiquement au cours de la vieillesse (Blazer 2005a). Ces modèles ne sont pas exclusifs mais plutôt complémentaires, et les auteurs s'accordent sur l'origine multifactorielle de la dépression du sujet âgé.

1.1.2.1 Modèles médico-biologiques

Biologiquement, des études ont suggéré que des remaniements du cerveau liés au processus de vieillissement cérébral entraîneraient des modifications du fonctionnement affectif (Polosan 2006). Sur le plan biochimique, des dysfonctionnements de neurotransmission, notamment sérotoninergique, ont été mis en cause (Blazer 2005a), affectant essentiellement les réseaux fronto-striato-limbiques (Alexopolos 2009). Des remaniements

⁴ *De la vieillesse : Caton l'Ancien*

⁵ *Les Essais, Livre III, Chapitre 2 « Du repentir »*

⁶ *La vieillesse*

structuraux ont également été incriminés, sous-tendus par des processus neurodégénératifs ou cérébrovasculaires (Taylor 2013). Certains auteurs ont proposé une « hypothèse inflammatoire » (Alexopoulos 2011b), selon laquelle des modifications du système immunitaire cérébral liées à l'âge altéreraient le fonctionnement des réseaux émotionnels et cognitifs.

D'autres études se sont intéressées à une éventuelle prédisposition génétique de certains sujets âgés pour la dépression. Certains gènes (parmi eux, l'allèle Met du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), ou l'allèle S du gène du transporteur de la sérotonine, 5-HTTLPR ; Blazer 2005a, Pei 2012) ont été associés à un risque plus élevé de dépression gériatrique. Ces marqueurs génétiques ont pour particularité d'être également associés à un risque plus élevé de pathologie vasculaire ou neurodégénérative.

Enfin, des modifications thymiques peuvent être le fruit du retentissement sur le fonctionnement cérébral d'affections somatiques diverses, plus fréquentes à cet âge, ainsi que de l'effet de leurs traitements.

1.1.2.2 Modèle psycho-affectif

Sur le plan psycho-affectif, la vieillesse est une période de la vie caractérisée par de nombreux changements, vécus par le sujet dans le registre de la perte (de ses capacités, de son rôle social, de ses proches), et par l'approche de la mort. C'est une période de remaniements psychiques nécessaires et d'occasions nombreuses de crise existentielle. Sa traversée dépend de la personnalité du sujet, de ses modes de réactions à la perte, de ses capacités de restauration narcissique, mais aussi du soutien qu'il trouve dans son entourage familial et social. Certains auteurs parlent d'un véritable « travail de vieillir » (Bianchi 1989). Face aux pertes objectales et aux blessures narcissiques, la régression ou le désinvestissement des objets extérieurs voire de la vie intérieure est le mécanisme de défense adopté préférentiellement par les personnes âgées (Ferrey 2000). Pour les psychosomaticiens cette « dépsychisation », ou « démentalisation » explique l'alexithymie et le surinvestissement du corps souvent observés (Peruchon 2005). Quand les mécanismes de défense du sujet sont dépassés, alors il y a bascule dans la pathologie, en particulier dépressive, dont la symptomatologie reste imprégnée par le désinvestissement psychique propre au vieillissement (Ferrey 2000).

1.1.2.3 Modèle psycho-social

Selon une lecture psychosociale, le vieillissement est marqué par des modifications du rôle social et familial : fin de l'activité professionnelle, changement de conditions de vie (capacités financières, lieu de vie), modifications des relations avec les générations précédentes et suivantes. Ceci est accentué par la mutation récente de la place du sujet âgé dans notre société : en terme de nombre mais aussi de mode et lieu de vie (moins de cohabitation familiale ou transmission du métier), d'histoire (génération particulièrement marquée par des traumatismes précoces du registre de la séparation ou de l'abandon) et de rapport à la mort (aujourd'hui, les seuls qui perdent leurs contemporains sont les personnes âgées) (Caradec 2010).

1.1.3 Spécificité des cadres nosographiques

Plusieurs cadres nosographiques de la dépression ont été décrits. Certains s'appliquent plus particulièrement aux situations rencontrées chez les personnes âgées.

1.1.3.1 Cadres nosographiques de la dépression particulièrement pertinents chez les sujets âgés

➤ Dépression mineure et dépression subsyndromique

La dépression mineure est définie en opposition à la dépression majeure du DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, 4th edition, Text Revised ; APA, 2003) dont elle ne satisfait pas tous les critères (2 à 4 symptômes présents au lieu de 5). La dépression subsyndromique renvoie à la présence de symptômes dépressifs considérés comme cliniquement significatifs, sans pour autant satisfaire les critères de dépression majeure. Les définitions en sont variées selon les études et les outils diagnostiques utilisés (Blazer 2003, Meeks 2011). Ces concepts de dépression « non majeure » sont considérés comme particulièrement pertinents chez les sujets âgés car ils permettent de décrire la majorité des situations cliniques de dépression. La prévalence de la dépression « non majeure » est 2 à 3 fois plus importante que celle des épisodes dépressifs majeurs, quel que soit la population considérée (population générale ou structures d'hébergement ou de soins). Elle présente les mêmes facteurs de risque et les mêmes risques évolutifs. Elle

représente également un risque de développement d'une dépression majeure (Cole 2006, Lyness 2009, Grabovich 2010, Meeks 2011).

➤ Dépressions secondaires et réactionnelles

Compte tenu de la fréquence des co-morbidités somatiques, les sujets âgés sont plus exposés aux dépressions secondaires (« due à une affection médicale générale » selon les termes du DSM). Les affections en cause sont notamment neurologiques (maladie de Parkinson, épilepsie, pathologies cérébrovasculaires), cardiovasculaires, endocriniennes (dysthyroïdies, hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing), ou tumorales (Pinquier 2005, Alexopoulos, 2005). Ils sont également plus exposés aux dépressions iatrogènes (« induite par une substance »). Les médicaments le plus souvent à l'origine de dépression sont les corticostéroïdes, les neuroleptiques, les benzodiazépines, les anti-parkinsoniens, les médicaments à visée cardiologique (notamment les β -bloquants et antihypertenseurs centraux), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le dextropropoxyphène et les anti-histaminiques H2 (cimetidine) (Kotlyar 2005, Alexopoulos 2005).

De plus, on souligne la fréquence plus importante des formes réactionnelles par rapport aux formes endogènes (Ferrey 2000).

1.1.3.2 Cadres nosographiques spécifiques aux sujets âgés

➤ Dépression d'installation précoce et dépression d'installation tardive

On oppose chez les sujets âgés, les dépressions d'installation précoce (« early onset depression », avant 65, 60 voire 50 ans, selon les auteurs, chez un patient jusque là sans antécédent) et d'installation tardive (« late onset depression »), ces dernières représentant la situation la plus fréquemment rencontrée. Cependant, ce qui les différencie n'est pas encore très clairement défini. Dans le premier type, les facteurs génétiques (plus d'antécédents familiaux ; Krishnan 1995b, Brodaty 2001, van den Berg 2001, Gallagher 2010) et psycho-développementaux (réseau social de moins bonne qualité et plus de troubles de la personnalité ; Camus 1997, Brodaty, 2001, Grace 2003, Nubukpo 2005) joueraient un rôle prépondérant alors que le deuxième serait plus souvent réactionnel à des événements de vie (Dahabra 1998, van den Berg 2001) ou lié à des facteurs vasculaires ou neurodégénératifs

(Salloway 1996, Reynolds 1998, Dahabra 1998, de Groot 2000, Lloyd 2004, Rapp 2005, Paranthaman 2012), et souvent moins sensibles aux traitements.

➤ Dépression vasculaire

Le concept de « dépression vasculaire » qui se développe depuis une vingtaine d'années, peut être rapproché des dépressions secondaires. D'abord proposée sous le nom de « dépression artériosclérotique » par Krishnan et McDonald en 1995 (Krishnan 1995a), cette notion a été largement développée par Alexopoulos et al. à partir de 1997 devant des patients âgés présentant des troubles vasculaires cérébraux ou des facteurs de risque cardiovasculaire et développant tardivement un trouble dépressif (Alexopoulos 1997a, 1997b). Ce dernier présente certaines particularités, comme l'absence d'antécédents de trouble de l'humeur, un ralentissement psychomoteur marqué, des troubles cognitifs associés portant principalement sur les fonctions exécutives, une moins bonne réponse aux traitements antidépresseurs, et un risque important d'évolution vers une démence (Baldwin 2005, Sheline 2010). Ce type de dépression serait engendré par l'altération fonctionnelle des circuits fronto-sous-corticaux et limbiques, ou des systèmes qui les modulent, par une lésion macroscopique unique ou par une accumulation de microlésions dépassant un certain seuil critique (Alexopoulos 2005, Taylor 2013).

➤ Syndrome dépressif-dysexécutif

Le syndrome dépressif-dysexécutif, individualisé par Alexopoulos (Alexopoulos 2002) peut être rapproché de la forme conative de la dépression chez le sujet âgé. Il comporte, outre des symptômes dépressifs, des troubles cognitifs marqués du registre dysexécutif tels qu'un ralentissement psychomoteur, une perte d'intérêt pour les activités, une altération des actes instrumentaux de la vie quotidienne, et des signes végétatifs. Il serait lié à une atteinte des ganglions de la base, et à leurs projections préfrontales. Les neurotransmetteurs modulant ces afférences concerneraient les enképhalines, l'acétylcholine et la dopamine. Ceci expliquerait que ce syndrome soit souvent résistant aux traitements antidépresseurs habituels et qu'il récidive fréquemment (Alexopoulos 2003, Hazif-Thomas 2005).

➤ Syndrome de glissement

Enfin, de façon plus anecdotique, le syndrome de glissement désigne un tableau clinique spécifique de l'âge avancé, correspondant pour de nombreux auteurs à un équivalent dépressif ou état mélancolique grave (Bazin 2002) : dans les suites d'un épisode aigu somatique, après un intervalle libre pendant lequel le sujet semble « sorti d'affaire », survient une détérioration rapide de son état général non explicable par l'évolution de la maladie initiale. La personne se retranche dans une attitude clinophile, asthénique, avec refus actif de manger et de boire, troubles digestifs et urinaires (rétention ou incontinence), indifférence générale, sans aucun effort de communication et avec des attitudes de régression psychomotrice voire d'opposition. Elle est comme « glissant vers la mort » et en effet le décès survient le plus souvent après quelques semaines, en dépit d'un traitement bien conduit et de soins de nursing attentifs (Bazin 2002, Weimann-Péru 2010, Khater 2005). Le terme de syndrome de glissement a été proposé par Carrié en 1956 mais ce concept est resté purement français et ne trouve pas de traduction anglo-saxonne (Ferrey 2000).

1.1.3.3 Cas particulier des relations entre démence et dépression

La question de la présence ou non d'une pathologie démentielle face à une dépression de survenue tardive doit se poser (Pinquier 2005). Les rapports entre ces deux entités sont complexes et, malgré une abondante littérature depuis ces trente dernières années, ils sont encore mal élucidés.

Pendant longtemps la question du diagnostic différentiel entre démence et dépression est restée la principale préoccupation des chercheurs et des cliniciens mais les modèles de rapport entre ces deux pathologies ont évolué au cours des années (Feinberg 1984, Jorm 2000). La tendance n'est plus actuellement à considérer ces deux affections comme mutuellement exclusives mais comme pouvant non seulement se mimer mais aussi s'associer, se favoriser, ou se succéder. A ce jour, on retrouve dans la littérature plusieurs cas de figures selon l'hypothèse défendue ou l'angle d'étude pris par l'auteur (Butters 2008, Ganguli 2009) :

- Une dépression peut provoquer un syndrome démentiel (et se présenter comme tel)
- La présence de troubles cognitifs accompagne souvent un état dépressif, quelque soit l'âge (« depression-related cognitive impairment », Christensen 1997). Chez la personne âgée, ils

peuvent constituer un véritable tableau démentiel, que l'on retrouve encore sous le nom de « dépression pseudo-démentielle » ou « pseudo-démence dépressive » (Jungwirth 2004, Butters 2004, Alexopoulos 2005).

D'autres auteurs proposent une explication psychosomatique, et lient dépression et démence en utilisant la notion de « compromis démentiel » : « là où il y aurait matière à dépression et où celle-ci a échoué, ne pas penser devient nécessaire pour ne pas penser à sa propre mort [et la démence] devient une existence préservée, mais privée de contenu mental par invalidation de la pensée » (Menecier 2007). Le syndrome démentiel est alors vu comme une défense contre un effondrement dépressif face à un événement bouleversant entraînant une désorganisation psychique.

- Une dépression peut survenir au cours d'une démence avérée

Dans 30 à 50 % des cas, des symptômes dépressifs émaillent le cours d'une démence (Enache 2011). Ils seraient réactionnels (à la faillite cognitive et instrumentale confrontant aux échecs, aux situations d'impuissance, et à la perte d'estime de soi) au stade précoce de la maladie, et liés aux lésions cérébrales à un stade plus avancé. Des outils spécifiques ont été développés pour mesurer la sévérité d'une symptomatologie dépressive dans la démence, telle que la Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos 1988).

- Une dépression peut être inaugurale d'une démence non encore diagnostiquée

Des études rétrospectives mais aussi prospectives ont montré qu'une symptomatologie dépressive précédait le diagnostic de démence dans un grand nombre de cas (Dufouil 1996, Jost 1996, Amieva 2008, Enache 2011, Li 2011, Diniz 2013), parfois de plusieurs mois ou plusieurs années. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette temporalité. Ces symptômes dépressifs survenus à l'âge avancé peuvent constituer, chez un sous-groupe de patients, les premières manifestations, prodromiques, de la maladie démentielle (Brommelhoff 2009, Schweitzer 2002). Ils peuvent aussi être en rapport avec la perception intime du déficit, non encore décelable dans la vie courante ou même par les tests de routine (Wang 2004, Reisberg 2008). Dans d'autres cas, une dépression peut favoriser une révélation précoce de la démence (en accentuant les déficits cognitifs ou abolissant les capacités de compensation).

- La dépression pourrait être un facteur étiologique de la démence

Plusieurs auteurs ont envisagé la dépression comme facteur de risque de démence. En effet, certaines études ont montré une plus grande fréquence des dépressions dans les

antécédents de patients présentant une pathologie démentielle par rapport à la population générale (Ownby 2006, Byers 2011). Des arguments épidémiologiques et neurobiologiques tendent à faire penser que c'est une longue histoire dépressive, en particulier non traitée, qui pourrait faire le lit de certains types de démence en favorisant des altérations hippocampiques (Speck 1995, Jorm 2001, Rapp 2006, Geerlings 2008, Dotson 2010) (« neurotoxicité » de la dépression elle-même).

- La dépression et la démence pourraient partager des facteurs de risques communs voire être les manifestations d'une même pathologie neurodégénérative sous-jacente (Panza 2010, Jellinger 2013).

1.1.4 Particularités de la prise en charge

Le traitement médicamenteux de la dépression du sujet âgé repose sur les antidépresseurs, qui ont montré une efficacité supérieure au placebo (Salzman 2002, Roose 2005, Rajji 2008, Tedeschini 2011, Alexopoulos 2011a, Kok 2012). Selon une méta-analyse réalisée par Kok et al. en 2012, une réponse serait obtenue dans la moitié des cas et la rémission dans un tiers des cas. Compte tenu d'une meilleure tolérance et d'une efficacité comparable, les antidépresseurs de nouvelle génération, tels que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline (IRSNa) sont désormais préférés aux Antidépresseurs Tricycliques (ADT) (Alexopoulos 2001, 2011a, Roose 2005, Diniz 2011). Les antidépresseurs seraient moins efficaces dans certains groupes de patients, et notamment en cas de dépression mineure, de comorbidités somatiques, en particulier neurovasculaire, et de démence (Bains 2002, Blazer 2003, Thompson 2007, Nelson 2011). Comme chez les sujets jeunes, il est recommandé d'ajouter un antipsychotique en cas de dépression résistante ou s'accompagnant de caractéristiques psychotiques (Alexopoulos 2001, 2011a, Diniz 2011). La prescription des psychotropes chez le sujet âgé doit tenir compte des modifications physiologiques observables avec le vieillissement, des comorbidités fréquentes et des risques liés aux interactions médicamenteuses. Elle implique une surveillance rapprochée de la tolérance et de l'efficacité. Il est conseillé de débiter à demi-dose mais d'atteindre le plus rapidement

possible les doses minimales efficaces telles qu'utilisées pour les adultes plus jeunes. Le délai d'action est reconnu plus long que chez l'adulte jeune (Hanon 2009, Kok 2009).

Dans certain cas (de sévérité ou résistance aux traitements classiques), le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou à la stimulation magnétique transcranienne (TMS) doit être envisagé. Les risques d'utilisation de l'ECT chez les sujets âgés ne sont pas supérieurs à celui d'une persistance de la dépression ou des effets indésirables des autres thérapeutiques. Elle permet d'obtenir de très bons résultats rapidement (Salzman 2002, Alexopoulos 2005, Blazer 2003). Développée plus récemment, la TMS offre une option thérapeutique intéressante chez les sujets âgés en raison d'une meilleure tolérance, notamment sur le plan cognitif (Martis 2003, Loo 2008)

Les conférences de consensus actuelles recommandent d'associer au traitement médicamenteux, un traitement psychothérapeutique afin d'en augmenter l'efficacité et de diminuer les risques de rechute (Mulsant 2001, Alexopoulos 2011a). Longtemps les thérapeutes ont pensé que les plaintes psychiques chez les sujets âgés ne devaient pas être considérées comme des symptômes d'un trouble accessible à la thérapie. Ainsi, Freud jugeait les sujets âgés inaccessibles à sa méthode car « ils ne disposent plus de la plasticité des processus sur laquelle s'appuie la thérapie [...] et, en outre, la quantité de matériaux à défricher augmente indéfiniment la durée du traitement » (Freud 1905). Depuis, d'autres auteurs ont souligné qu'il n'est jamais trop tard pour détecter les situations conflictuelles cachées et tenter de les résoudre par la psychothérapie (Richard 2001). Aujourd'hui, les psychothérapies les plus évaluées pour le traitement de la dépression chez le sujet âgé sont les psychothérapies cognitivo-comportementales, mais d'autres ont fait l'objet d'études d'efficacité : thérapie interpersonnelle, thérapie psychodynamique, thérapie de la réminiscence, résolution de problèmes. De récentes revues de la littérature et méta-analyses ont conclu à l'efficacité de ces psychothérapies chez les sujets âgés déprimés, sans pouvoir établir de supériorité des unes par rapport aux autres (Cuijpers 2006, Wilson 2008, Alexopoulos 2010, Payman 2011, Rajesh 2012, Lee 2012).

Enfin, de façon générale, l'approche du patient âgé déprimé doit être globale et tenir compte de son histoire tant personnelle que médicale, des comorbidités actuelles, de ses habitudes et conditions de vie, de la qualité de son entourage ainsi que de son fonctionnement cognitif.

1.2 Epidémiologie de la dépression du sujet âgé

A ce jour, les résultats des études épidémiologiques sur la dépression des personnes âgées sont très variables. Cette variabilité est le reflet à la fois de différences réelles mais également de différences méthodologiques entre les études, principalement liées aux critères diagnostiques et méthodes d'évaluation utilisés, au seuil d'âge choisi pour définir un sujet âgé et au type de populations considérées (Beekman, 1999, Hybels 2002).

Ainsi, les études retenant un diagnostic de dépression selon les critères du DSM (dépression majeure, mineure, dysthymie) utiliseront des outils d'entretiens structurés (par exemple : le MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview – Sheehan 1998, ou la DIS, Diagnosis Interview schedule – Robins 1981) ou semi-structurés (par exemple : la GMS-AGECAT, Geriatric Mental State Schedule - Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy – Copeland 1999, ou le CAMDEX Cambridge Mental Disorders of the Elderly EXamination – Roth 1986) ; tandis que les autres études utiliseront des questionnaires de dépistage de symptomatologie dépressive conçue pour l'autoévaluation (par exemple la GDS, Geriatric Depression Scale – Yesavage 1982, la CES-D, Center for Epidemiologic Study-Depression scale – Fuhrer 1989, ou la SDS, Zung Self-rating Depression Scale – Zung 1965) ou l'hétéroévaluation (par exemple : la MADRS, Montgomery & Asberg Depression Rating Scale – Montgomery 1979).

De plus, s'il est clair que la dernière partie de la vie comporte des caractéristiques propres, la frontière avec la période qui précède (appelée souvent « âge adulte » ou « adulte jeune » - « young adult ») est floue : quand devient-on « âgé » ? L'établissement arbitraire d'un âge de début de cette étape de l'existence est incontournable pour la recherche. En l'absence de consensus, le seuil d'âge choisi pour définir une personne âgée varie d'une étude à l'autre (de 55 à 85 ans) même si la plupart des auteurs retiennent le seuil de 65 ans. Cependant, cette définition délimite un groupe de sujets qui reste très hétérogène, et de ce fait est parfois scindé en sous-groupes : les « jeunes-vieux » (ou « jeunes séniors », en anglais « young-old ») âgés de 65 à 74 ans, les « vieux-moyens » (« middle-old ») entre 75 et 84 ans, et les « vieux-vieux » (ou « très âgés », « old-old »), caractérisés par un âge supérieur à 85 ans.

Enfin, le lieu de recrutement des sujets varie également d'une étude à l'autre : population générale (listes électorales, recensement...), bases de données des compagnies d'assurance maladie, consultations de médecine générale, structures de soins (psychiatriques ou gériatriques) ou d'hébergement.

En dépit de ces limites, une abondante littérature a fourni des données épidémiologiques importantes, résumées ci-dessous.

1.2.1 Prévalence et incidence

➤ Prévalence

Une revue de la littérature de 1999 (Beekman, 1999) retrouvait dans la population générale de sujets âgés de 55 ans et plus des prévalences de dépression tous types confondus (dépressions relevant d'un traitement) variant de 2,8 % à 35 % avec une prévalence moyenne égale à 13,3 %. Cependant, les écarts entre études étaient largement diminués quand les critères diagnostiques étaient précisés. La prévalence moyenne pour les épisodes dépressifs majeurs selon les critères du DSM-IV (APA 2003) était de 1,8 % (avec des prévalences inférieures à 5 % dans la grande majorité des études) et celle des dépressions mineures était de 10,2 % (variant de 8,3 % à 14,3 %). Des revues plus récentes ont rapporté des chiffres proches : Blazer (2003) a rapporté des prévalences en population générale de 1 à 4 % pour les épisodes dépressifs majeurs, et de 8 à 16 % pour la présence de symptômes dépressifs ; Djernes (2006) quant à lui a retrouvé des prévalences en population générale de 1 à 9 % pour les épisodes dépressifs majeurs et de 1,5 à 49 % pour la présence de symptômes dépressifs. Un chiffre relativement similaire (3 %) a été retrouvé en France pour les épisodes dépressifs majeurs dans une population de sujets de 65 ans et plus vivant à domicile examinée entre 1999 et 2001 (Ritchie 2004).

Des chiffres plus élevés sont retrouvés chez les sujets en structure de soins ou d'hébergement. Dans les études concernant les sujets âgés hospitalisés, des prévalences entre 35 % et 45 % ont été rapportées (Blazer 2003). Et plus d'un tiers des personnes âgées vivant en institution présenterait des symptômes dépressifs (Blazer 2003, Djernes 2006).

Quel que soit le lieu de recrutement des sujets, la prévalence de la symptomatologie dépressive reste 2 à 3 fois supérieure à celle de la dépression majeure (Meeks 2011).

➤ Incidence

Les études d'incidence de la dépression du sujet âgé sont plus rares. La revue systématique de Buchtemann (2012) en a retenu 20, dont une seule concerne l'incidence de la symptomatologie dépressive. Celle-ci était de 6,8 / 100 personnes-années (Stek 2006), alors que les incidences de dépression majeure variaient entre 0,9 et 14,1 / 100 personnes-années.

1.2.2 Diagnostic et prise en charge

Malgré sa prévalence élevée, la dépression chez les sujets âgés est une pathologie souvent « sous diagnostiquée ». Seulement 15 à 50 % des patients déprimés seraient diagnostiqués comme tels (Garrard 1998, Pouget 2000, Unutzer 2002, Stek 2004). La présentation atypique de la dépression à cet âge, l'aspécificité de certains symptômes communs aux pathologies somatiques, mais aussi les préjugés des médecins et des patients eux-mêmes qui mettent des manifestations dépressives sur le compte du vieillissement, peuvent expliquer ce défaut de diagnostic.

Par ailleurs, plusieurs études montrent que, même lorsqu'ils sont correctement diagnostiqués, de nombreux patients âgés déprimés ne reçoivent pas de traitement adéquat : absence de traitement, traitement médicamenteux à dose inefficace, ou insuffisamment prolongé (Mac Donald 1986, Donoghue 1996, Wilson 1999, Rojas-Fernandez 1999, Moride 2002, Sonnenberg 2003, Wang 2005, Gum 2011, Barry 2012).

1.2.3 Facteurs associés et facteurs de risque

Plusieurs facteurs ont été associés à la présence de symptômes dépressifs chez le sujet âgé, certains avec une relation causale claire. Ces facteurs sont de plusieurs ordres et alimentent les différents modèles étiologiques (Cole 2003, Weyerer 2008, Weinberger 2009, Rice 2010, Jausent 2011, Glaesmer 2011, Gale 2011, Richardson 2012) :

- des facteurs socio-démographiques : l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le statut socio-économique, le statut matrimonial ;

- des facteurs psychosociaux : le deuil et autres évènements de vie stressants, la qualité du support social ;
- des facteurs génétiques : les antécédents personnels et familiaux de trouble de l'humeur ou d'autres pathologies psychiatriques ;
- des facteurs physiques : l'état de santé général, les pathologies somatiques notamment cérébrales, la perte d'autonomie ;
- des facteurs cognitifs : les altérations mnésiques et des autres fonctions cognitives.

Dans une méta-analyse des facteurs de risque publiée en 2003, Cole et al. ont inclus 20 études longitudinales publiées entre 1966 et 2001. Parmi 40 facteurs de risque de dépression étudiés chez des sujets âgés de population générale, 13 ont pu être utilisés pour la méta-analyse quantitative. Le deuil, les troubles du sommeil, la dépendance, les antécédents de dépression, et le sexe féminin augmentaient significativement le risque de dépression chez ces sujets âgés. L'âge, le niveau bas d'études, le célibat et l'environnement social pauvre n'augmentaient pas ce risque. Un mauvais état de santé, les troubles cognitifs, vivre seul étaient des facteurs de risque incertains (Cole 2003).

1.2.4 Risques évolutifs

➤ Evolution du trouble

Chez les sujets âgés, l'évolution de la dépression est dominée par le problème des rechutes et chronicisation des troubles (Kohn 2006).

En effet, des études ont montré que les patients déprimés âgés auraient un risque plus important de rechute que les patients plus jeunes (Mueller 2004, Mitchell 2005, Djernes 2006, Licht-Strunk 2007).

De plus, une méta-analyse de 40 études, réalisées en population générale et consultations de médecine générale entre 1966 et 2005 chez des sujets de 55 ans et plus, montre qu'un tiers des patients déprimés développeraient un trouble dépressif chronique (Licht-Strunk 2007).

➤ Retentissement sur la santé en général

Tous les auteurs soulignent le retentissement important de la dépression sur la qualité de vie des patients et de leur entourage (Blazer 2003).

Les patients âgés déprimés sont plus souvent hospitalisés et utilisent plus souvent les services de soins que des sujets du même âge non déprimés (Katon 2003, Prina 2012, Luppá 2012a).

Dans la population âgée, la dépression est souvent associée à l'existence de maladies somatiques dont elle favorise la survenue, l'aggravation ou la pérennisation. Elle est notamment à l'origine de perte de poids même en dehors d'anorexie et constituerait un facteur de risque indépendant de trouble cardiaque ischémique et d'ostéoporose (Blazer 2003). De plus, la survenue d'une dépression (quelle qu'en soit sa définition et sa mesure) au cours de cette période de la vie est associée à un risque plus élevé de développer une démence, tous types confondus, même après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion (Diniz 2013). Les hypothèses concernant les mécanismes sous-tendant cette relation ont été exposées dans le chapitre 1.1.3.3.

La dépression est donc une cause importante d'incapacité et de dépendance chez les sujets âgés. Cet effet est non seulement indirect, lié aux comorbidités somatiques associées, mais également direct du fait de symptômes dépressifs eux-mêmes (asthénie, apathie, clinophilie, aboulie) et de troubles cognitifs, fréquents dans la dépression.

De ce fait, le trouble dépressif chez la personne âgée entraîne un poids important sur les plans sanitaire, social et économique (Luppá 2012a).

➤ Surmortalité

De nombreux auteurs ont observé une surmortalité chez les sujets âgés déprimés par rapport aux non déprimés. Dans une revue de littérature parue en 2002 (Schulz 2002), la majorité des études (44 / 61), parues entre 1997 et 2001 et concernant des sujets de 60 ans et plus en population générale et à l'hôpital, mettait en évidence une augmentation de la mortalité associée à la dépression (risque relatif entre 1,2 et 4), confirmant de précédents résultats obtenus avec la même méthode sur des articles parus entre 1966 et 1996 (Wulsin 1999). Dans un échantillon représentatif de plus de 7000 sujets âgés de 70 ans et plus, issus de la population générale américaine, une étude a montré que la dépression diminuait l'espérance de vie en moyenne de 6,5 ans chez les jeunes-vieux hommes, de 3,2 ans chez les

vieux-vieux hommes, de 4,2 ans chez les jeunes-vieilles femmes et de 2,2 ans chez les vieilles-vieilles femmes (Reynolds 2008).

Ce sur-risque de mortalité semble donc plus important chez les jeunes-vieux par rapport aux vieux-vieux (Rapp 2008). Il peut-être expliqué en partie par le mauvais état physique des sujets déprimés. Il peut aussi dépendre des complications immédiates de l'épisode dépressif (décubitus, dénutrition). Mais certaines études ont également mis en évidence une association entre dépression et mortalité indépendante des comorbidités (Fuhrer 1999).

En particulier, le suicide représente un risque évolutif majeur de la dépression du sujet âgé. Selon les études, 5 à 10 % des sujets âgés présenteraient des idées suicidaires (Blazer 2003, Ritchie 2004). Si le taux de tentative de suicide des sujets âgés (nombre de tentative suicide rapporté à la population générale du même âge) est moins important que chez les sujets jeunes, le taux de mortalité par suicide augmente avec l'âge (Aouba 2009). Même si la part des suicides dans la mortalité des personnes âgées (autour de 0,5 %) devient très faible par rapport aux autres pathologies, notamment cardiovasculaires et tumorales, cette tranche d'âge est en proportion la plus concernée par le suicide. En France, par exemple, un quart des 10 000 décès annuels par suicide concerne des sujets âgés de plus de 65 ans, alors que moins de 10 % concernent des sujets de moins de 25 ans⁷. La particularité des sujets âgés est la fréquence importante des « suicides réussis » : on dénombre environ 2 tentatives de suicide pour un suicide alors que chez les sujets jeunes on a environ 10 tentatives de suicide pour un suicide (De Leo 2001). L'utilisation plus fréquente de moyens suicidaires violents (pendaison, arme à feu, précipitation) et la fréquence de la préméditation reflètent la plus forte intention de réussir le geste chez les suicidants âgés (Harwood 2006). Les facteurs associés aux idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide sont les mêmes : sexe masculin, veuvage ou célibat, âge avancé, existence d'une pathologie invalidante et douloureuse, atteintes sensorielles (Harwood 2006). Une maladie psychiatrique serait présente dans environ 80 % des cas, pour moitié dépressive (Conwell 1996, Waern 2002, Suominen 2003, Harwood 2006).

⁷ <http://www.sante.gouv.fr/etat-des-lieux-du-suicide-en-france.html>

➤ Facteurs pronostiques

Les facteurs de risque déjà cités peuvent également constituer des facteurs pronostiques. A leur côté, l'évolution peut également être dépendante de facteurs liés à la dépression elle-même (son type, la durée et la sévérité de l'épisode actuel mais aussi des éventuels épisodes passés, le nombre d'épisodes dépressifs au cours de la vie, l'âge du premier épisode dépressif), et de facteurs liés à la prise en charge (le délai de prise en charge, la qualité de la prise en charge, l'observance du traitement et la qualité de la réponse au traitement) (Murphy 1983, Cole 1983, Baldwin 1986, Kennedy, 1991, Beekman, 1995, Henderson 1997, Beekman 2002, Schoevers 2003, Baldwin 2006, Kohn 2006, Azar 2011, Gallagher 2013).

Dans une méta-analyse réalisée par Cole et al. en 1999, les co-morbidités, la dépendance, le déficit cognitif et la sévérité de la dépression étaient associés à un pronostic péjoratif (persistance de la dépression, rémission partielle, démence ou décès) le plus souvent (association significative dans 2 études ou plus). L'âge avancé, la nécessité d'aides dans la vie quotidienne, la perception d'un mauvais état de santé et le nombre d'évènements de vie étaient associés à un mauvais pronostic dans une étude chacun. L'abus d'alcool, la survenue d'un évènement de vie grave, le niveau d'études, le statut marital et les activités sociales n'étaient associés au pronostic dans aucune des études (Cole 1999).

Dans leur revue de littérature Licht-Strunk et al. (2007) ont classé les facteurs de mauvais pronostic (chronicité, récurrence) selon le niveau de preuve :

- fort : niveau initial de dépression élevé, âge élevé, présence de comorbidités somatiques, perte d'autonomie;
- moyen : absence de religion ;
- faible : niveau bas d'études (chez les hommes), consommation d'alcool, comorbidité anxieuse, douleur, antécédents dépressifs, solitude, santé perçue basse (chez les femmes), insatisfaction par rapport à la vie.

1.2.5 Histoire naturelle des symptômes dépressifs en population générale

Depuis quelques années, le développement d'études prospectives avec mesures répétées en population générale âgée a permis d'explorer l'évolution des symptômes dépressifs dans cette population. Ces études présentent un intérêt à plusieurs niveaux car elles :

- évitent la sélection des plus malades (la majorité des études pronostiques ont recruté des patients âgés souffrant de dépression dans des lieux de soins),
- permettent l'étude dans la même population de l'émergence du trouble et de son évolution,
- permettent l'étude de la répartition du trouble dans la population et son évolution dans le temps,
- évitent une définition reposant sur les critères de dépression actuels, moins adaptés dans cette population, mais permettent une approche plus dimensionnelle,
- renseignent donc de façon pertinente sur l'histoire naturelle de ce trouble, et reflète ainsi mieux « la vraie vie ».

Ainsi, les données issues des études « Helsinki Aging Study » en Finlande (Pitkala 2003), Leiden85+ aux pays-Bas (Stek 2006), et Leila75+ en Allemagne (Luppa 2012b) ont fourni l'évolution moyenne de scores de dépression, des taux d'incidence et de rémission (tableau 1.2.1).

Grâce à la mise au point de nouvelles méthodes d'analyses des données longitudinales, d'autres études ont cherché à modéliser l'évolution des symptômes dépressifs et à mesurer et expliquer les différences inter-individuelles de cette évolution. En effet, la dépression du sujet âgé constitue une entité hétérogène au niveau symptomatologique mais la pratique clinique indique que cette hétérogénéité existe également au niveau de l'évolution. Or les tests statistiques utilisés dans les premières études (comparaisons de moyennes et de pourcentages) ne permettent pas de rendre compte de cette hétérogénéité d'évolution.

Certaines de ces études ont utilisé des courbes de croissance. Elles ont modélisé l'évolution des symptômes dépressifs autour d'une trajectoire moyenne unique, et l'ont ainsi conceptualisée comme suivant une tendance générale commune dont l'ampleur peut varier d'un individu à l'autre (postulat d'une distribution normale de l'hétérogénéité) (tableau 1.2.1). Si cette méthode permet la modélisation de certains processus de croissance ou décroissance (tels que la croissance staturale-pondérale ou l'acquisition du langage chez l'enfant par exemple), elle convient moins bien à la modélisation de la dépression de la personne âgée. En effet, la symptomatologie dépressive en population âgée évolue plus probablement selon des profils beaucoup plus variés : un certain nombre de personnes ne seront jamais déprimées, alors que d'autres le seront sans cesse fortement et d'autres

encore deviendront progressivement plus déprimées, ou à l'inverse moins déprimées (Raudenbush 2001).

Depuis 2008, quelques études ont utilisé des méthodes plus adaptées, fondées sur l'identification au sein de la population de sous-groupe de sujets suivant des trajectoires similaires (tableau 1.2.1). Ces trajectoires sont conceptualisées comme appartenant à un nombre fini de sous-groupes relativement homogènes (postulat d'une distribution discrète de l'hétérogénéité). Leur intérêt réside dans le fait de pouvoir identifier des groupes de sujets à risque d'évolution défavorable, d'évaluer la répartition de ces sujets dans la population et de les caractériser.

Ces études méritent d'être répliquées dans des populations variées afin de pouvoir généraliser leurs résultats.

En résumé :

Les troubles dépressifs de la personne âgée représentent un enjeu de santé publique sérieux en raison de leur fréquence et des carences persistantes concernant le diagnostic et la prise en charge, alors que des traitements efficaces existent. Même diagnostiqués et traités, ces troubles pèsent tant sur les patients que sur l'entourage ou sur les institutions par leur pronostic trop souvent défavorable. En effet, les risques de récurrence et de passage à la chronicité sont élevés. De plus, la dépression chez une personne âgée peut entraîner ou aggraver une perte d'autonomie, et expose à une surmortalité et un risque suicidaire important.

Etudier l'histoire naturelle d'un trouble permet d'en ajuster les stratégies de dépistage, prise en charge et prévention des conséquences.

Encore plus qu'à l'âge adulte, la dépression du sujet âgé renvoie davantage à un groupe hétérogène de situations qu'à une seule entité syndromique. Cette hétérogénéité se manifeste sur un plan symptomatologique et nosographique mais aussi dans l'évolution des symptômes dépressifs au sein de la population âgée.

Les modalités évolutives des symptômes dépressifs chez les sujets âgés ainsi que leurs facteurs prédictifs et risques évolutifs ont fait depuis peu l'objet d'études réalisées avec des méthodes de mieux en mieux adaptées, en particulier reposant sur l'identification de trajectoires de développement. Celles-ci ont pour intérêt majeur d'identifier des groupes à risque. Ces études restent cependant à approfondir, en particulier avec des données européennes et sur des durées plus longues.

Tableau 1.2.1. Etudes de l'histoire naturelle des symptômes dépressifs en population générale âgée.

Auteur, date	Pays	N	Age	Suivi	Mesure des symptômes dépressifs	Analyse des données
Musil 1998	Etats-Unis	429	65+	3 évaluations en 18 mois	CES-D	Description de moyennes
Pitkala 2003	Finlande	411	75, 80, 85	3 évaluations entre 1989 et 1999	SDS	Comparaison de pourcentages et de moyennes
Taylor 2004	Etats-Unis	3876	65+	4 évaluations entre 1986 et 1996	CES-D	Courbe de croissance
Stek 2006	Pays bas	599	85+	5 évaluations entre 1997 et 2003	GDS 15 items	Comparaison de moyenne
Andrescu 2008	Etats-Unis	1260	65+	5 évaluations entre 1987 et 1999	CES-D modifiée	Groupes de trajectoires
Zhang 2009	Etats-Unis	879	72+	16 évaluations entre 1990 et 2005	CES-D 10 items	Courbe de croissance
Law 2009	Australie	791	65+	3 évaluations entre 1992 et 2000	CES-D	Courbe de croissance
Wight 2009	Etats-Unis	3442	70+	3 évaluations entre 1993 et 1998	CES-D 8 items	Courbe de croissance
McDonall 2009	Etats-Unis	2689	38-95	9 évaluations entre 1993 et 2006	CES-D 8 items	Courbe de croissance
Huang 2011	Taiwan	1017	65+	4 évaluations entre 1993 et 2003	CES-D 10 items	Courbe de croissance
Liang 2011	Etats-Unis	17196	50+	7 évaluations entre 1995 et 2006	CES-D courte	Groupes de trajectoires
Kuchibhatla 2011	Etats-Unis	3973	65+	4 évaluations entre 1986 et 1997	CES-D	Groupes de trajectoires
Kuo 2011	Taiwan	3922	60+	4 évaluations entre 1989 et 1999	CES-D 10 items	Groupes de trajectoires
Luppa 2012b	Allemagne	1006	75+	6 évaluations entre 1997 et 2005	CES-D	Taux d'incidence et de rémission
Sun 2012	Etats-Unis	1000	65+	5 évaluations entre 1999 et 2003	GDS	Courbe de croissance
Hsu 2012a	Taiwan	2039	60+	5 évaluations entre 1993 et 2007	CES-D 10 items	Groupes de trajectoires
Li 2012	Chine	316	55+	4 évaluations entre 1994 et 2004	CES-D	Groupes de trajectoires
Hsu 2013	Taiwan	3879	60+	3 évaluations entre 1999 et 2007	CES-D 10 items	Courbe de croissance
Hybels 2013	USA	4000	65+	4 évaluations (en 10 ans)	CES-D modifiée	Courbe de croissance

CES-D : Center for Epidemiologic Studies – Depression scale ; SDS : Self-rating Depression Scale ; GDS : Geriatric Depression Scale.

2 OBJECTIFS DE LA THESE

2.1 Objectif général

L'objectif général de ce travail était de contribuer à la connaissance de l'histoire naturelle de la dépression du sujet âgé,

- en analysant l'évolution sur 20 ans des symptômes dépressifs dans un échantillon représentatif de la population générale âgée française,
- et en utilisant une méthode tenant compte de l'hétérogénéité d'évolution des symptômes dépressifs dans cette population, c'est-à-dire en explorant l'existence et les caractéristiques de sous-groupes de sujets définis par des trajectoires similaires de symptômes dépressifs.

2.2 Objectifs spécifiques

De façon plus précise les objectifs spécifiques de notre travail étaient les suivants :

- 1) Identifier les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs dans notre population entre 1988 et 2008, afin de vérifier l'hypothèse d'hétérogénéité (objet de l'étude 1)
- 2) Identifier les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs selon l'âge des sujets (entre 65 et 104 ans), afin d'étudier l'effet du vieillissement (objet de l'étude 2)
- 3) Etudier les facteurs prédictifs à l'inclusion de chacune des trajectoires de symptômes dépressifs, afin de déterminer des groupes à risque évolutif (compris dans les études 1 et 2)
- 4) Etudier l'association entre trajectoires de symptômes dépressifs et survenue de 3 événements évolutifs : institutionnalisation, démence, et décès (compris dans les études 1 et 2)
- 5) Etudier l'effet de variables dépendantes du temps sur les trajectoires :
 - a) Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge (compris dans l'étude 2)
 - b) Relations entre trajectoires de symptômes dépressifs et trajectoires de consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008 (objet de l'étude 3)

3 MATERIELS ET METHODES

3.1 Population d'étude

Ce travail a été réalisé à partir des données recueillies dans le cadre de la cohorte PAQUID entre l'année d'inclusion (1988-89) et 2008.

3.1.1 La cohorte PAQUID

3.1.1.1 Constitution de la cohorte

L'étude PAQUID (Personnes Agées QUID?) est une étude épidémiologique en population générale mise en place en Aquitaine en 1988. Il s'agit d'une cohorte prospective fermée dont l'objectif premier était d'étudier le vieillissement cérébral (en particulier la survenue d'une démence) et fonctionnel des sujets âgés, et de rechercher les facteurs de risque susceptibles d'expliquer la survenue de ces événements (Dartigues 1992).

Pour être inclus dans l'étude les sujets devaient : a) être âgés d'au moins 65 ans au 31 décembre 1987 ; b) habiter dans les départements de la Gironde ou de la Dordogne ; c) être inscrits sur les listes électorales ; d) ne pas être institutionnalisés au moment de l'inclusion dans la cohorte ; e) accepter de participer à l'enquête.

La cohorte a été constituée à partir d'un plan de sondage stratifié selon la taille de la population de la commune, l'âge et le sexe. 37 communes en Gironde et 38 en Dordogne ont d'abord été tirées au sort. Puis, dans ces 75 communes, après stratification sur l'âge et le sexe, 5555 sujets ont été tirés au sort sur les listes électorales. Après un premier contact, 69 % des sujets en Gironde et 66 % en Dordogne ont accepté de participer à l'étude. Au total 3777 sujets (68 %) ont été inclus dans la cohorte. Les non-répondeurs n'étaient pas significativement différents des réponders en termes d'âge, de sexe et de niveau d'études (Dartigues 1992). De plus, cet échantillon était représentatif en termes d'âge et de sexe de la population âgée vivant à son domicile dans ces deux départements, en comparaison avec le dernier recensement effectué en 1982 (88,5 % des sujets vivaient au même endroit depuis au moins 10 ans) (Dartigues 1991).

3.1.1.2 Modalités de suivi et de recueil des données

Tous les sujets ont fait l'objet d'un suivi. Des visites au domicile ont eu lieu trois ans (T_3 , 1991-93), cinq ans (T_5 , 1993-95), huit ans (T_8 , 1996-98), dix ans (T_{10} , 1998-99), treize ans (T_{13} , 2001-02), quinze ans (T_{15} , 2003-04), dix-sept ans (T_{17} , 2005-06) et vingt ans (T_{20} , 2008-09) après la visite initiale (T_0).

Le recueil des données a été effectué par des enquêtrices psychologues spécifiquement formées, à l'aide de questionnaires standardisés.

Les données recueillies à la visite initiale et aux visites de suivi concernaient les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'études, milieu de vie et conditions d'habitat, entrée en institution, statut matrimonial et réseau social), l'état de santé (c'est à dire différentes pathologies et symptômes, dont les symptômes dépressifs, présentés par le sujet, ainsi que sa consommation médicamenteuse), le niveau d'incapacité, et les performances cognitives (mesurées grâce à une batterie de tests neuropsychologiques, complétée par un bilan neurologique en cas de suspicion de démence afin de confirmer ou infirmer le diagnostic).

Toutes ces données n'ont pas été utilisées pour notre travail. Les variables retenues pour notre étude, ainsi que leur définition, sont détaillées aux chapitres 3.2 et 3.3.

3.1.2 Population d'étude pour ce travail

Etant donné que ce travail portait sur l'évolution des symptômes dépressifs, nous avons sélectionné les sujets pour lesquels la symptomatologie dépressive avait été évaluée au moins à deux reprises. 2590 sujets, soit 69 % de la population de la cohorte PAQUID, satisfaisaient ce critère.

En résumé :

Notre population d'étude était issue d'un large échantillon représentatif de la population générale âgée française, suivi pendant 20 ans à l'occasion de 9 entretiens d'évaluation ayant permis de recueillir un grand nombre de variables dont la mesure de symptômes dépressifs.

3.2 Mesure de la symptomatologie dépressive : l'échelle

Center for Epidemiological Studies - Depression (CES-D)

La symptomatologie dépressive était évaluée à l'aide de la version française de l'échelle Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) (Fuhrer 1989) (Annexe 1).

3.2.1 Description et construction de l'échelle

L'échelle CES-D est un questionnaire structuré de 20 items mis au point dans les années 1970 par les chercheurs du Centre d'Etudes Epidémiologiques du National Institute of Mental Health aux Etats-Unis (Radloff 1977). L'objectif de cette échelle est d'évaluer le niveau actuel de la symptomatologie dépressive, en vue d'une utilisation en population générale pour l'étude des relations entre dépression et autres variables.

Le choix des items s'est fait à partir d'une liste d'items issus d'échelles de dépression préalablement validées. L'outil se voulant court, 20 items ont été retenus. Quatre items ont été énoncés de façon positive afin de rompre l'uniformité de l'échelle et d'évaluer les affects positifs (ou leur absence). Afin d'évaluer l'état actuel et de permettre une sensibilité aux changements de l'état thymique du sujet, la fréquence de survenue des symptômes au cours de la semaine écoulée a été formulée selon une gradation en 4 points (cotés de 0 à 3) : jamais ou très rarement (moins d'un jour), occasionnellement (1 à 2 jours), assez souvent (3 à 4 jours) et fréquemment (5 à 7 jours), la cotation des items positifs étant inversée. L'intervalle des notes possibles s'étend donc de 0 à 60, les scores les plus élevés correspondant à la présence d'une symptomatologie plus sévère.

L'échelle a initialement été testée en population générale et en milieu psychiatrique (Radloff 1977). Elle a montré une acceptabilité importante avec un taux global de données manquantes aux items de 0,2 %, concernant essentiellement les items positifs. La consistance interne de l'échelle était élevée (coefficient alpha égal à 0,85 en population générale et à 0,90 dans un échantillon de patients psychiatriques). Un seuil de 16 correspondait approximativement au 80^e percentile de l'échantillon de ces populations et a été retenu pour définir un niveau élevé de symptomatologie dépressive. La comparaison avec le diagnostic clinique, ainsi qu'avec d'autres échelles d'autoévaluation et

d'hétéroévaluation montraient des corrélations satisfaisantes, en faveur d'une bonne validité concourante. L'analyse factorielle de l'échelle retrouvait quatre dimensions : une dimension dépressive (items « cafard », « déprimé », « seul », « crises de larmes », « triste », « vie vue comme un échec », « craintif »), une dimension positive (« aussi bien que les autres », « confiant en l'avenir », « heureux », « profitant de la vie »), une dimension somatique (« contrarié », « manque d'appétit », « effort », « sommeil », « manque d'entrain », « troubles de la concentration », « moins loquace ») et une dimension interpersonnelle (« hostilité des autres », « les gens ne m'aiment pas »).

Ces propriétés de la CES-D (fiabilité, validité, structure factorielle) ne dépendaient pas des caractéristiques démographiques (âge, sexe, race, niveau d'études) et ont été confirmées par la suite dans d'autres populations (Myers 1980, Roberts 1983, Breslau 1985, Schulberg 1985, Shafer 2006).

La CES-D est à ce jour largement utilisée. Elle a été traduite dans de nombreuses langues dont le français (Fuhrer 1989), et validée dans différentes populations (rurale, communautés ethniques, enfants et adolescents, patients de médecine générale et atteints de pathologies diverses), et notamment chez les sujets âgés (Radloff 1986).

Dans les travaux de validation de la version française de cette échelle (chez des sujets consultant en médecine générale et chez des patients hospitalisés ou consultant en psychiatrie), Führer et Rouillon suggèrent de retenir une note-seuil de 17 pour les hommes et de 23 pour les femmes pour déterminer un niveau élevé de symptomatologie dépressive compatible avec un diagnostic de dépression (Fuhrer 1989). Si l'on adopte ces scores, la sensibilité est de 0,76 et la spécificité de 0,71 en comparaison avec des diagnostics de dépression selon le DSM-III (APA 1996) et la Classification Mondiale des Maladies-9^{ème} révision (CIM, OMS 1975).

3.2.2 La CES-D en population âgée

En population âgée, l'échelle reste homogène, avec des coefficients de Cronbach supérieurs à 0,80 (Himmelfarb 1983, Davidson 1994, Lewinsohn 1997, Schein 1997). On retrouve

comme chez les adultes jeunes, une structure à 4 facteurs (Hertzog 1990, Davidson 1994), sans surreprésentation des items somatiques notamment.

La CES-D a été comparée à d'autres échelles en population âgée et notamment à la Geriatric Depression Scale (Yesavage 1982), avec une bonne corrélation (Himmelfarb 1983). Comparée au diagnostic de dépression selon les critères du DSM (III-R ou IV) (APA 1996, 2003), les seuils optimaux retrouvés étaient entre 12 et 25 (Lewinsohn 1997, Lyness 1997, Schein 1997, Haringsma 2004, Watson 2004).

En résumé, ni les scores, ni les qualités métrologiques, ni les associations entre score à la CES-D et la plupart des variables socio-démographiques et somatiques n'étaient influencés par l'âge. Les auteurs notent cependant la prudence d'utilisation chez des sujets avec des altérations cognitives significatives.

En résumé :

La CES-D est une échelle psychométrique évaluant la présence et l'intensité de la symptomatologie dépressive, adaptée à l'utilisation en population âgée, validée dans une version française et déjà largement utilisée dans la littérature.

3.3 Mesure des autres variables

Parmi les données recueillies, nous avons sélectionné pour notre travail un certain nombre de variables impliquées, de façon conceptuelle ou empirique, dans l'évolution ou le pronostic de la dépression chez les sujets âgés (Cole 1999, Licht-Strunk 2007, Nandi 2009, Meeks 2011).

Il s'agissait de :

❖ caractéristiques socio-démographiques :

- le sexe,
- l'âge, exprimé en années,
- le niveau d'études, recueilli à l'aide d'une variable initialement composée de 5 classes. Celle-ci a été recodée en 2 classes : niveau du certificat d'études primaires ou au-dessus,
- le milieu de vie rural ou urbain : les communes d'au moins 2000 habitants ont été considérées comme milieu urbain (selon la définition de l'INSEE),
- le niveau socio-économique, estimé par l'imposabilité, déclarée par le sujet,
- l'isolement, mesuré à l'aide d'une variable dichotomique indiquant si le sujet vivait seul ou non,
- la situation matrimoniale, ayant permis de distinguer les sujets veufs ou non, ainsi que les sujets ayant ou non eu une vie de couple,
- le lieu de vie, c'est-à-dire domicile (tous les sujets à l'inclusion) ou institution,

❖ et de données cliniques :

- la présence ou non d'antécédents dépressifs avant l'entrée dans l'étude, renseignée par la question « Avez-vous déjà présenté ou été traité pour une dépression ? »,
- la présence ou non d'antécédents d'autres pathologies psychiatriques avant l'entrée dans l'étude, renseignée par la question « Avez-vous déjà présenté ou été traité pour d'autres troubles psychiatriques ? »,
- La consommation médicamenteuse, recueillie par l'enregistrement des noms de spécialité de tous les médicaments pris régulièrement depuis 15 jours, déclarés par le sujet et confirmés par présentation de l'emballage, réalisant autant de variables

renseignées que de médicaments pris par le sujet. A partir de celles-ci, plusieurs variables ont été créées :

- la consommation ou non d'au moins un médicament antidépresseur ainsi que la consommation ou non d'antidépresseur selon la génération : antidépresseur classique (comprenant les antidépresseurs tricyclique, ADT, et les inhibiteurs non sélectifs de la Mono-Amine Oxydase, IMAO-NS) ou antidépresseur de nouvelle génération (comprenant les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine, ISRS, les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline, IRSNa, et les autres),
 - la consommation ou non de benzodiazépine,
 - le nombre de médicaments consommés non psychotropes. Nous avons utilisé cette variable comme étant un reflet de l'état de santé physique du sujet, la consommation de 5 médicaments (polymédication) ou plus étant considéré comme le reflet d'une mauvaise santé (Huntley 2012),
- la consommation quotidienne d'alcool de plus d'un quart de litre de vin ou la consommation d'apéritif ou de digestif de façon quotidienne,
- la consommation actuelle de tabac,
- les pathologies somatiques :
- l'hypertension artérielle, définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg, ou diastolique supérieure à 90 mmHg mesurées lors de la visite à domicile (Chobanian 2003), ou l'existence d'un traitement antihypertenseur (bêta-bloquant, diurétique, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion),
 - le diabète, défini par au moins deux des critères suivants : présence d'un diabète rapporté par le sujet, régime anti-diabétique, médicament anti-diabétique,
 - l'hypercholestérolémie, définie par l'existence d'un régime anti-cholestérol ou la prise d'un médicament anti-cholestérol,
 - l'obésité, définie par un indice de masse corporelle ($\text{poids}/\text{taille}^2$) supérieur ou égal à 30 (Keys 1972),
 - l'existence d'une cardiopathie ischémique rapportée par le sujet,
 - l'existence de séquelles d'accident vasculaire cérébral rapportée par le sujet,

- l'existence d'une dyspnée définie par un essoufflement au minimum pour un effort mineur ou les actes de la vie quotidienne,
 - l'existence de douleurs articulaires rapportée par le sujet,
 - l'existence de troubles du transit intestinal rapportée par le sujet,
- l'existence d'une déficience sensorielle, visuelle ou auditive, considérée comme gênante,
- le niveau d'incapacité, pris en compte à l'aide d'une variable calculée à partir des résultats aux échelles d'incapacité de Rosow (Rosow's functional health scale, Rosow 1966), Katz (Katz's activity of daily living scale – ADL, Katz 1983) et Lawton (Lawton's instrumental activity of daily living scale – IADL, Lawton 1969). Un sujet était considéré dépendant s'il n'était pas autonome pour plus d'une activité parmi :
 - tous les items ADL (faire sa toilette, s'habiller, aller aux toilettes, faire les transferts et se nourrir) excepté la continence;
 - cinq items IADL (utiliser le téléphone, faire les courses, utiliser les moyens de transports, prendre ses médicaments, gérer son budget) pour les deux sexes, et trois autres items IADL (préparer les repas, entretenir la maison, faire la lessive) pour les femmes;
 - trois items de l'échelle de Rosow : monter et descendre un escalier de 2 étages, marcher entre 500 m et 1 km, faire un gros travail domestique.

Cette combinaison en une échelle unique a montré une bonne capacité pour décrire le statut fonctionnel et son évolution en population générale âgée (Barberger-Gateau 2000).

- le niveau global de performances cognitives, évalué par le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975),
- La présence ou non d'un diagnostic de démence selon les critères du DSM-III-R (APA 1980), dépisté à l'aide de tests neuropsychologiques et confirmé par un avis spécialisé (examens complémentaires et consultation de neurologie),
- le décès, confirmé à l'aide du registre national des décès.

Parmi ces variables certaines étaient stables dans le temps, de façon certaine (année de naissance, sexe, niveau d'étude) ou très probable (niveau socio-économique, milieu de vie rural/urbain). Ces variables n'ont été recueillies qu'à l'inclusion. Les autres variables pouvaient varier avec le temps. Parmi elle seules certaines ont été évaluées à chaque temps

de suivi après l'inclusion (situation matrimoniale, isolement, lieu de vie, consommation médicamenteuse, niveau d'incapacité, déficience sensorielle, performances cognitives, diagnostic de démence, décès) (tableau 3.3.1).

Nous avons utilisé ces variables en tant que :

- caractéristiques des sujets inclus et suivis dans la cohorte : nous avons utilisé pour cela les variables mesurées à l'inclusion et quelques variables choisies mesurées au cours du suivi : polymédication, dépendance et démence ;
- potentiels facteurs prédictifs des trajectoires : nous avons considéré pour cela les variables mesurées à l'inclusion ;
- évènements évolutifs potentiellement associés aux trajectoires : à partir de trois variables mesurées à chaque temps de suivi, nous avons construit trois variables indiquant la survenue au cours des 20 ans de suivi de :
 - entrée en institution,
 - développement d'une démence,
 - décès ;
- variables dépendantes du temps pouvant avoir un effet sur les trajectoires : nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement à la consommation d'antidépresseur et à l'entrée en institution.

Tableau 3.3.1. Résumé des variables en fonction de leur stabilité dans le temps et de leur recueil dans l'étude PAQUID.

	Variables stables dans le temps	Variables dépendantes du temps	
		Uniquement recueillies à l'inclusion	Recueillies à chaque temps de suivi
Caractéristiques socio-démographiques	– année de naissance		– situation matrimoniale
	– sexe		– isolement
	– niveau d'étude		– lieu de vie
	– niveau socio-économique		
	– milieu de vie		
Données cliniques		– antécédents dépressifs	– consommation médicamenteuse
		– antécédents psychiatriques	– niveau d'incapacité
		– consommation d'alcool	– déficience sensorielle
		– consommation de tabac	– performances cognitives
		– pathologies somatiques	– diagnostic de démence
			– décès

3.4 Analyse des données

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Pour tous les tests, le seuil de signification choisi était $p < 0,05$.

3.4.1 Gestion des données

A partir du fichier source comportant l'ensemble des données de la cohorte PAQUID, un fichier de travail a été créé en sélectionnant et calculant les variables que nous souhaitons étudier comme décrit ci-dessus. Une première description de ce fichier a permis de rechercher des valeurs aberrantes ou manquantes qui ont ensuite été corrigées.

3.4.2 Analyses descriptives

Les méthodes utilisées pour les analyses descriptives ont été celles de l'épidémiologie classique : distributions, moyennes, médianes, étendues, pourcentages. Nous avons utilisé le test du Chi2 (ou test exact de Fisher pour les petits effectifs – c'est-à-dire effectifs attendus inférieurs à 5) pour comparer les variables qualitatives (comparaison de pourcentages) et le test de Student pour comparer les variables quantitatives (comparaison de moyennes), après avoir vérifié la normalité de leurs distributions. Les corrélations entre deux variables quantitatives ont été mesurées par le coefficient de corrélation de Pearson.

Les analyses préliminaires suivantes ont été réalisées :

- Comparaison de notre population d'étude et des sujets exclus selon les variables suivantes, mesurées à l'inclusion : âge, sexe, niveau d'études, milieu de vie rural/urbain, polymédication, dépendance, diagnostic de démence, score à la CES-D ;
- Description complète de la population d'étude, totale et par sexe, à l'inclusion ;
- Description de l'évolution de la population d'étude au cours du suivi : attrition à chaque temps de suivi, et comparaison à chaque temps de suivi des sujets vus et non vus selon les variables suivantes : âge à l'inclusion, sexe, niveau d'études, milieu de vie rural/urbain, ainsi que polymédication, dépendance, diagnostic de démence,

score à la CES-D mesurés au temps précédent. Afin de ne pas surcharger nos résultats, nous avons choisi de ne présenter ces comparaisons qu'aux temps T_3 , T_{10} et T_{20} ;

- Description et caractérisation des données manquantes à la CES-D au cours du suivi : fréquence des scores à la CES-D manquants et incomplets ; comparaison des sujets vus selon leur réponse à la CES-D : complète, incomplète ou manquante (résultats présentés aux temps T_0 , T_{10} , T_{20}) ; facteurs à l'inclusion associés au nombre de scores de dépressions renseignés au cours du suivi (ce dernier étant estimé à l'aide d'un modèle de régression de poisson univariée) ;
- Mesures des qualités métrologiques de la CES-D dans notre population d'étude : distributions, coefficients α de Cronbach, diagrammes des valeurs propres à chaque temps de suivi, coefficients de corrélation (de Pearson) avec d'autres échelles, de dépression (MADRS – à T_0 en Gironde) et d'anxiété (STAI-état – State-Trait Anxiety Inventory, Spielberger 1983 – à T_{13} , T_{15} , T_{17}) ainsi qu'avec l'âge, facteurs associés au score à la CES-D à l'inclusion (modèles de régression linéaire univariée).

3.4.3 Analyse de l'évolution des symptômes dépressifs

3.4.3.1 La méthode d'analyse du changement fondée sur des trajectoires de développement

Afin de tenir compte de l'hétérogénéité d'évolution des symptômes dépressifs dans la population générale âgée nous avons utilisé une méthode d'analyse du changement fondée sur des trajectoires individuelles de développement développée par Nagin et al. appelée Group-Based Trajectory Model (GBTM) (Nagin 2010). Il s'agit d'un modèle de mélange semi-paramétrique pour données longitudinales. Il postule une distribution discrète de l'hétérogénéité et permet donc de distinguer, au sein d'une population, des groupes de sujets homogènes, c'est à dire ayant une évolution (ou trajectoire) quasi similaire. Les trajectoires sont équivalentes à une équation de régression où la variable indépendante « temps » sert à prédire la variable dépendante. La relation entre ces deux variables peut être linéaire mais aussi polynomiale. Chaque groupe est défini par une équation différente avec une ordonnée à l'origine et une pente propre. La proportion de la population appartenant à

chacun de ces groupes est estimée. Le modèle détermine également, pour chaque individu, la probabilité d'appartenir à l'un ou l'autre des groupes (« posterior membership probability », probabilité postérieure). À partir de cette probabilité, chaque individu est assigné à la trajectoire de développement qui correspond le mieux à son évolution personnelle. Les paramètres sont estimés selon la méthode du « maximum de vraisemblance ».

Ce modèle a été développé pour l'étude des deux types de variables dépendantes que nous utiliserons dans ce travail : des variables continues issues d'échelles psychométriques (distribution normale tronquée par un effet plancher ou plafond) telles que le score à la CES-D et des variables binaires (distribution binomiale) telles que la consommation d'antidépresseur.

Cette méthode permet d'identifier des groupes de sujets suivant une même trajectoire puis d'examiner les relations entre l'appartenance à un groupe et certaines caractéristiques individuelles ou environnementales fixes. L'impact de covariables qui varient dans le temps peut également être modélisé dans chacun des groupes. Ce dernier type de modèle permet de vérifier si l'influence des covariables est similaire ou différente selon le groupe d'appartenance. Enfin, le GBTM fournit la possibilité d'estimer simultanément l'évolution de deux variables d'intérêt distinctes mais théoriquement associées, et de mesurer cette association.

3.4.3.2 Stratégie d'analyse

1) Identification des trajectoires

La modélisation a été réalisée à l'aide de la procédure TRAJ du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). La procédure TRAJ permet de calculer des modèles avec des nombres et formes (constante, linéaire – polynôme de premier degré, quadratique – polynôme de second degré, ou cubique – polynôme de troisième degré) variés de trajectoires, et de comparer les modèles entre eux (Jones 2001, Jones 2007).

Pour sélectionner le modèle montrant la meilleure adéquation aux données, différents modèles ont été calculés, successivement avec 2, 3, 4, 5 et 6 groupes de trajectoires toutes de forme initialement quadratique. Pour chaque modèle, les degrés des polynômes

définissant la forme de chaque trajectoire ont secondairement été pas à pas modifiés jusqu'à ce que tous les paramètres estimant la forme de la trajectoire soient significatifs.

Le meilleur modèle a ensuite été retenu selon les critères suivants :

- a) modèle ayant l'indice de parcimonie BIC (Bayesian Information Criterion) le plus faible en valeur absolue,
- b) effectif dans chaque groupe d'au moins 5 % de notre population et
- c) moyennes des probabilités postérieures individuelles d'appartenir au groupe supérieures à 0,7 dans tous les groupes.

Dans l'étude 1 et 3, nous avons utilisé pour variable « temps » l'année calendaire et dans l'étude 2 l'âge du sujet en années.

2) Facteurs prédictifs de l'appartenance aux groupes de trajectoire

Dans chaque groupe de trajectoire, les caractéristiques des sujets à l'inclusion ont d'abord été décrites et les groupes comparés au regard de ces variables. Puis, afin de déterminer les facteurs prédictifs associés à l'appartenance à chaque groupe de trajectoire, par rapport à un groupe de référence, nous avons utilisé des modèles de régression logistique multinomiale (Nagin 2005). Les détails des variables étudiées ainsi que les étapes de la modélisation et procédures de sélection des variables pour les modèles finaux sont précisés dans chaque chapitre correspondant.

3) Evènements évolutifs associés aux trajectoires

Nous avons cherché à savoir si les trajectoires ainsi retrouvées étaient associées à la survenue au cours des 20 années de suivi de l'un des 3 évènements suivants : l'entrée en institution, le développement d'une démence et le décès. Pour cela nous avons également utilisé des modèles de régression logistique multinomiale et estimé, dans 3 modèles distincts ajustés sur la durée de suivi du sujet, les probabilités d'entrer en institution, d'avoir un diagnostic de démence et de décéder. Nous avons ainsi cherché à répondre à la question : à durée de suivi égale, la probabilité de l'évènement était-elle différente d'un groupe de trajectoire par rapport à un groupe de référence ?

4) Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

Pour mesurer l'effet de l'entrée en institution, variable dépendante du temps, nous avons introduit cette variable dans le GBTM. Ceci visait à explorer si l'entrée en institution avait une influence sur les trajectoires de symptômes dépressifs et si cet effet était variable d'un groupe de trajectoire à l'autre.

5) Etude des inter-relations entre trajectoires de consommation d'antidépresseur et trajectoires de symptômes dépressifs entre 1988 et 2008

Dans l'hypothèse que ces deux variables interagissaient l'une avec l'autre au cours du temps, nous avons utilisé le GBTM pour estimer de façon conjointe les trajectoires à la fois de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs. Cette modélisation fournit des probabilités conditionnelles et des probabilités jointes d'appartenir aux groupes de trajectoire. C'est-à-dire que pour chaque individu, le modèle détermine :

- la probabilité d'appartenir à un groupe de trajectoire de consommation d'antidépresseur en fonction de son appartenance aux groupes de trajectoire de symptômes dépressifs,
- la probabilité d'appartenir à un groupe de trajectoire de symptômes dépressifs en fonction de son appartenance aux groupes de trajectoire de consommation d'antidépresseur,
- la probabilité d'appartenir à la fois à l'un des groupes de trajectoire de consommation d'antidépresseur et à l'un des groupes de trajectoire de symptômes dépressifs.

4 RESULTATS

4.1 Analyses descriptives préliminaires

4.1.1 Description de la population d'étude

4.1.1.1 Description de notre population d'étude à l'inclusion

Parmi les 3777 sujets inclus dans la cohorte PAQUID, 2590 sujets (69 %) avaient au moins deux scores renseignés à la CES-D au cours des 20 ans de suivi et ont donc constitué la population d'étude pour ce travail. Parmi les 1187 sujets exclus, 48 n'avaient aucune évaluation de la CES-D au cours du suivi, 1131 avaient leur seul score renseigné à T₀, et 8 aux autres temps. 95 % n'ont pas été au-delà de la visite d'inclusion : au deuxième temps de suivi (T₃), 40 % étaient décédés et 50 % refusaient le suivi.

Les sujets inclus ne différaient pas des sujets non retenus au regard du genre ni du lieu de vie rural ou urbain (tableau 4.1.1). En revanche nous avons sélectionné pour notre travail des sujets plus jeunes, avec un meilleur niveau d'étude, un score à la CES-D plus bas à l'entrée dans la cohorte et en meilleure santé (moins de polymédication et moins de dépendance). De plus, moins de 1 % des sujets considérés pour notre travail avait un diagnostic de démence (vs. 7,1 % chez les sujets exclus ; et notamment 50 % chez les 48 n'ayant aucune évaluation de la CES-D).

Le tableau 4.1.2 décrit les caractéristiques à l'inclusion des sujets de notre population d'étude totale et par sexe (1059 hommes et 1531 femmes). Deux tiers des sujets étaient des femmes, l'âge moyen était de 74 ans (65-102 ans).

A l'inclusion, les femmes étaient légèrement mais significativement plus âgées que les hommes. Elles avaient un niveau d'études et un niveau socio-économique plus bas. Près de la moitié d'entre elles étaient veuves alors que seulement 11 % des hommes avaient perdu leur épouse. Les femmes vivaient de ce fait plus souvent seules. Elles reportaient plus souvent d'antécédents de dépression ou d'autres pathologies psychiatriques et de consommation de psychotrope. Elles fumaient ou consommaient de l'alcool moins souvent. Hommes et femmes avaient aussi des profils cliniques différents : hypercholestérolémie, déficience visuelle, dyspnée, douleurs articulaires et troubles du transit étaient significativement plus fréquents chez les femmes ; diabète, séquelles d'accident vasculaire

cérébral, cardiopathie ischémique, déficience auditive étaient significativement plus fréquents chez les hommes. Les femmes étaient plus souvent dépendantes que les hommes.

4.1.1.2 Evolution de notre population d'étude au cours du suivi

Des 2590 sujets inclus pour notre travail, tous n'ont pas été vus à tous les temps de suivi et la proportion de sujets interrogés a décliné de 87 à 19 % entre T₃ et T₂₀ (figure 4.1.1 : histogrammes rouges-oranges-jaunes).

Le principal motif d'attrition de la cohorte était le décès du sujet (8 % des sujets inclus étaient décédés après 5 ans de suivi, 29 % après 10 ans et 75 % après 20 ans) (figure 4.1.1 : histogrammes violets). Les autres motifs (déménagements et perdus de vue) étaient minoritaires (figure 4.1.1 : histogrammes bleus foncés). Certains sujets ont refusé de participer à un temps de suivi (entre 2 et 18 % des sujets à chaque suivi) (figure 4.1.1 : histogrammes bleus clairs) mais ont pu participer à un temps suivant.

19 % des sujets sont entrés en institution et 29,5 % ont développé une démence au cours du suivi. Ces participants ont continué à être suivis.

En moyenne, les sujets ont été interrogés 5 fois (écart-type, et=2,3 ; médiane=5) avec une durée moyenne de suivi de 11,3 ans (2-21,5 ; et=6,1 ; médiane=10).

A T₂₀, parmi les 496 sujets toujours suivis, 70 % étaient des femmes et l'âge moyen était de 90 ans (85-104 ; et=3,6).

Au cours du temps, les sujets non vus, vivants ou décédés, étaient les plus âgés, de niveau d'étude plus bas, plus souvent des hommes, plus souvent déments, en plus mauvaise santé et avec des niveaux de symptomatologie dépressive plus élevés au temps précédent (tableau 4.1.3). Les différences étaient plus marquées pour les non vus décédés.

4.1.2 Evaluation de la symptomatologie dépressive par la CES-D

4.1.2.1 Réponse à la CES-D au cours du suivi dans notre population d'étude

Tous les sujets inclus dans notre étude avaient au moins deux scores renseignés pour la CES-D. Parmi eux, 592 sujets (22,9 %) en avaient deux, 1766 sujets (68,2 %) en avaient entre trois et huit, et 232 sujets (8,9 %) en avaient neuf (suivi complet). Le nombre médian de scores

renseignés pour la CES-D était de 4 (moyenne=4,6, et=2,3). Pour 70 % des sujets, les mesures avaient été obtenues à des visites consécutives. Pour 30 %, les scores à la CES-D étaient renseignés de manière intermittente.

L'absence de mesure était liée dans la majorité des cas à l'absence du sujet, du fait de son décès le plus souvent, notamment en fin de suivi (figure 4.1.1 : les histogrammes oranges et rouges correspondent aux scores renseignés). Dans moins de 15 % des cas de CES-D manquante, le sujet avait été vu mais n'avait pas répondu à la CES-D (figure 4.1.1 : histogrammes jaunes). Les sujets vus mais ne remplissant pas la CES-D étaient plus âgés, plus souvent dépendants et plus souvent déments (tableau 4.1.4).

Un âge et un score à la CES-D à l'inclusion plus élevés, ainsi que le genre masculin, un niveau d'étude bas, la polymédication et la dépendance étaient significativement associés avec un nombre de CES-D renseignées plus bas (tableau 4.1.5). Le nombre moyen de scores renseignés pour la CES-D chez les sujets institutionnalisés au cours du suivi n'était pas différent de celui des sujets non institutionnalisés (4,6, et=2,1 vs. 4,6, et=2,3 ; $p=0,81$). Il était légèrement mais significativement plus élevé chez les sujets ayant développé une démence au cours du suivi par rapport aux sujets non déments (4,8, et=2,2 vs. 4,6, et=2,4 ; $p=0,01$). Il était de 3,9 (et=1,8) chez les sujets décédés au cours des 20 ans de suivi (vs. 6,8, et=2,3 chez les non décédés ; $p<10^{-4}$).

Quand elle était remplie, la CES-D l'était complètement dans plus de 90 % des cas (figure 4.1.1 : histogrammes rouges vs. oranges). Quand elle était incomplètement remplie, un seul item manquait le plus souvent (50 % sur l'ensemble du suivi, au plus 3 items manquants dans 70 % des cas – sauf à T₁₇ et T₂₀). Les items manquant les plus fréquents étaient parmi les 4 formulés de façon positive.

En raison de la rareté des échelles CES-D incomplètes, nous avons choisi de ne pas imputer les données manquantes de ces échelles. Les items manquants étaient alors cotés 0.

Au total, dans notre étude, l'échelle CES-D était remplie de façon comparable à ce qui est décrit dans la littérature (Radloff 1977, Callahan 1994).

4.1.2.2 Qualités métrologiques de la CES-D dans notre population d'étude

Quel que soit le temps de suivi, les scores à la CES-D se distribuaient selon une loi normale, tronquée à gauche. Cet aspect correspond à l'effet plancher pour toute échelle symptomatologique en population générale.

L'échelle apparaissait homogène avec des coefficients α de Cronbach supérieurs à 0,80 à chaque temps de suivi et une seule dimension émergente quelque soit le temps de suivi.

Elle était corrélée positivement avec les échelles de dépression (MADRS : coefficient de corrélation=0,74, $p < 10^{-4}$ – à T₀ en Gironde) et d'anxiété (STAI : coefficients de corrélation entre 0,60 et 0,65, $p < 10^{-4}$ – à T₁₃, T₁₅ et T₁₇) utilisées ponctuellement dans l'étude PAQUID.

Les scores à la CES-D n'étaient pas ou très peu corrélés avec l'âge, quelque soit le temps de suivi (coefficients de corrélation compris entre 0,05 et 0,17).

Le tableau 4.1.6 présente les facteurs associés au score à la CES-D à l'inclusion.

Tableaux et figures des analyses descriptives préliminaires

Tableau 4.1.1. Comparaison des sujets inclus et exclus de notre travail (à l'inclusion).

	Inclus n=2590	Exclus n=1187	p
Age, moyenne (et)	74,3 (6,3)	77,9 (7,5)	<10 ⁻⁴
Femmes, %	59,1	56,4	0,11
Niveau d'études ≤ CEP, %	76,8	83,5	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural, %	36,3	32,9	0,05
Score à la CES-D, moyenne (et)	9,6 (9,0)	11,1 (9,5)	0,02
Polymédication, %	28,6	38,3	<10 ⁻⁴
Dépendance, %	71,2	81,9	<10 ⁻⁴
Démence, %	0,7	7,1	<10 ⁻⁴

et : écart type ; CEP : certificat d'Etudes Primaires ; CES-D : Center for Epidemiological Studies-Depression scale

Tableau 4.1.2. Caractéristiques des sujets à l'inclusion.

N	Population d'étude totale	Hommes	Femmes	p (comparaison hommes/femmes)
	2590	1059	1531	
Caractéristiques socio-démographiques				
Femmes, %	59,1	-	-	
Age				
65-69, %	30,0	31,4	29,1	2.10 ⁻⁴
70-74, %	23,4	26,2	21,5	
75-79, %	25,5	25,1	25,8	
80 et plus, %	21,0	17,3	23,6	
moyenne (et)	74,3 (6,3)	73,7 (5,8)	74,8 (6,5)	<10 ⁻⁴
Niveau d'études ≤ CEP, %	76,8	72,8	79,6	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural, %	36,3	37,8	35,2	0,18
Faibles revenus, %	48,5	39,5	54,8	<10 ⁻⁴
Seul à domicile, %	31,2	12,7	44,1	<10 ⁻⁴
Veuvage, %	33,8	11,0	49,6	<10 ⁻⁴
Pas de vie de couple, %	4,9	4,0	5,5	0,08
Données cliniques				
Antécédents dépressifs, %	19,9	10,9	26,1	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques, %	4,7	2,8	6,0	<10 ⁻⁴
Consommation d'antidépresseur, %	5,0	3,0	6,4	<10 ⁻⁴
Consommation de benzodiazépine, %	29,1	18,7	36,3	<10 ⁻⁴
Nombre de médicaments non psychotropes				
moyenne (et)	3,3 (2,4)	3,1 (2,4)	3,5 (2,4)	5.10 ⁻⁴
≥ 5 (polymédication), %	28,6	27,2	29,5	0,20
Consommation d'alcool, %	57,4	79,8	41,9	<10 ⁻⁴
Consommation de tabac, %	9,3	16,7	4,2	<10 ⁻⁴
Hypertension artérielle, %	83,6	83,1	83,9	0,56
Diabète, %	7,9	9,6	6,8	<10 ⁻⁴
Hypercholestérolémie, %	16,6	13,1	19,0	<10 ⁻⁴
Obésité, %	8,8	9,7	8,2	0,20
Cardiopathie ischémique, %	20,5	23,8	18,2	<10 ⁻⁴
Séquelles d'AVC, %	4,7	5,9	3,9	<10 ⁻⁴
Dyspnée, %	22,3	19,0	24,7	<10 ⁻⁴
Douleurs articulaires, %	68,4	59,1	74,9	<10 ⁻⁴
Troubles du transit intestinal, %	30,7	24,3	35,1	<10 ⁻⁴
Déficiences visuelle, %	14,0	10,1	16,7	<10 ⁻⁴
Déficiences auditive, %	32,9	39,6	28,3	<10 ⁻⁴
Dépendance, %	71,2	57,6	80,5	<10 ⁻⁴
Score au MMSE				
moyenne (et)	26,2 (3,1)	26,7 (2,8)	25,9 (3,3)	<10 ⁻⁴
médiane	27,0	28,0	27,0	
Démence, %	0,7	0,4	0,9	0,11F

et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; MMSE : Mini Mental State

Examination

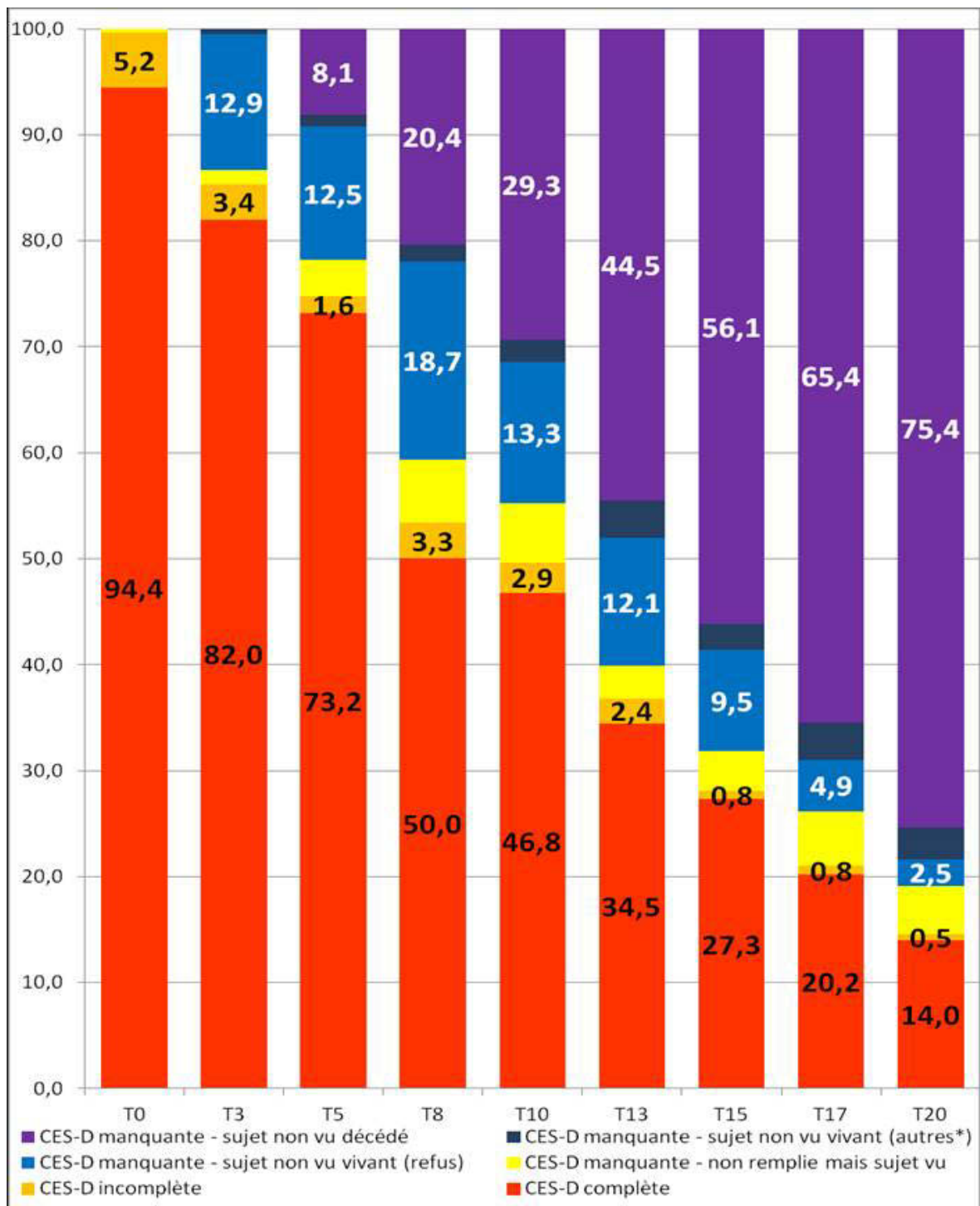


Figure 4.1.1. Evolution de la population d'étude et de la réponse à la CES-D au cours du suivi. * n'habite pas à l'adresse indiquée, perdu de vue

Tableau 4.1.3. Comparaison des sujets vus, non vus vivants et non vus décédés au cours du suivi.

	T ₃				T ₁₀				T ₂₀			
	V	NVV	NVD	p	V	NVV	NVD	p	V	NVV	NVD	p
Age à l'inclusion, moyenne (et)	74,5 (6,3)	73,5 (6,0)	-	0,007	72,7 (5,4)	73,3 (5,9)	78,0 (6,6)	<10 ⁻⁴	69,7 (3,6)	70,0 (3,9)	75,8 (6,3)	2.10 ⁻⁴
Femmes, %	57,5	69,4	-	<10 ⁻⁴	62,8	62,9	50,3	<10 ⁻⁴	68,6	69,0	56,0	<10 ⁻⁴
Niveau d'études ≤ CEP, %	75,4	85,8	-	<10 ⁻⁴	74,5	77,4	80,8	0,004	69,6	70,4	79,1	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural, %	36,4	35,3	-	0,68	37,2	33,6	35,9	0,41	37,3	39,4	35,8	0,59
Score à la CES-D*, moyenne (et)	9,4 (8,8)	10,8 (9,9)	-	0,001	7,4 (7,7)	7,2 (7,8)	9,1 (9,1)	0,08	10,0 (7,9)	11,5 (8,7)	13,3 (9,5)	7.10 ⁻⁴
Polymédication*, %	28,8	27,2	-	0,53	37,7	13,3	13,6	<10 ⁻⁴	50,8	17,6	6,3	<10 ⁻⁴
Dépendance*, %	70,7	73,9	-	0,23	74,9	75,2	92,4	<10 ⁻⁴	89,9	93,3	99,5	<10 ⁻⁴
Démence, % (avant sortie d'étude)	0,8	0,0	-	-	6,4	5,3	16,1	<10 ⁻⁴	16,9	10,6	29,5	<10 ⁻⁴

V: Vus ; NVV: Non Vus Vivants ; NVD : Non Vus Décédés

CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; CES-D : Center for Epidemiological Studies-Depression scale

* au temps précédent si renseigné

Tableau 4.1.4. Comparaison des sujets vus, répondeurs et non répondeurs à la CES-D.

	T ₀				T ₁₀				T ₂₀			
	C	I	M	p	C	I	M	p	C	I	M	p
N (% vus)	2446 (94,4)	135 (5,2)	9 (0,4)		1212 (84,7)	74 (5,2)	145 (10,1)		363 (73,2)	14 (2,8)	119 (24,0)	
Age, moyenne (et)	74,2 (6,3)	75,7 (6,4)	76,6 (7,8)	0,03	81,9 (5,1)	86,0 (5,3)	85,7 (6,2)	<10 ⁻⁴	89,5 (3,2)	89,8 (3,7)	91,7 (4,1)	<10 ⁻⁴
Femmes, %	59,3	56,3	44,4	0,53	62,0	70,3	65,5	0,27	68,0	57,1	71,4	0,51
Niveau d'études ≤ CEP	76,7	79,3	66,7	0,61	73,6	81,1	78,6	0,17	65,8	78,6	79,8	0,01
Milieu de vie rural	35,2	55,6	33,3	<10 ⁻⁴	37,1	41,9	35,2	0,62	33,6	28,6	49,6	0,006
Score à la CES-D*, moyenne (et)	-	-	-	-	7,1 (7,4)	10,2 (9,2)	10,9 (9,5)	<10 ⁻⁴	9,6 (7,4)	10,3 (7,5)	12,3 (9,8)	0,03
Polymédication	28,3	34,8	22,2	0,24	47,8	55,4	45,5	0,37	59,8	57,1	52,1	0,34
Dépendance	70,6	81,5	80,0	0,01F	81,6	97,3	97,2	<10 ⁻⁴	92,5	100,0	99,1	0,01F
Démence	0,6	2,2	11,1	-	10,6	43,2	52,4	<10 ⁻⁴	18,2	78,6	77,3	<10 ⁻⁴

C : CES-D Complète ; I : CES-D Incomplète ; M : CES-D Manquante ; F: fisher exact test

CEP : Certificat d'Études Primaires ; CES-D : Center for Epidemiological Studies-Depression scale

* au temps précédent si renseigné

Tableau 4.1.5. Facteurs associés au nombre de scores à la CES-D renseignés.

	Comparaison selon le nombre de scores à la CES-D renseignés									Modèle de régression de poisson univariée	
	2 mesures	3 mesures	4 mesures	5 mesures	6 mesures	7 mesures	8 mesures	9 mesures	p global	Beta	p
N	592	495	318	330	240	183	200	232			
Caractéristiques à l'inclusion											
Age	77,0 (6,8)	76,5 (6,6)	75,1 (5,9)	74,2 (5,4)	72,0 (4,9)	72,3 (4,7)	70,8 (4,1)	69,2 (3,1)	<10 ⁻⁴	-0,03	<10 ⁻⁴
Sexe féminin	55,9	59,6	54,1	59,1	58,3	62,8	66,0	65,1	0,045	0,06	0,002
Niveau d'études ≤ CEP	84,6	78,4	77,7	75,8	75,4	67,8	74,5	64,2	<10 ⁻⁴	-0,15	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural	35,5	34,8	38,4	41,8	37,5	32,8	35,0	33,2	0,34	-0,009	0,67
Score à la CES-D	10,9 (9,5)	9,9 (8,6)	9,0 (8,5)	9,2 (9,0)	9,4 (9,1)	9,8 (9,8)	8,4 (8,2)	7,9 (8,1)	3.10 ⁻⁴	-0,005	<10 ⁻⁴
Polimédication	37,8	38,0	26,1	25,2	21,3	23,5	14,0	17,2	<10 ⁻⁴	-0,20	<10 ⁻⁴
Dépendance	81,5	81,4	72,4	70,2	63,2	61,0	58,7	50,0	<10 ⁻⁴	-0,24	<10 ⁻⁴
Evènements évolutifs											
Entrée en institution	17,1	17,2	21,1	20,6	23,3	26,2	22,5	6,9	<10 ⁻⁴	-	-
Démence	22,8	25,5	30,5	37,9	40,8	38,8	39,0	14,2	<10 ⁻⁴	-	-
Decès	92,7	90,1	86,8	87,3	80,4	67,2	38,5	0,0	<10 ⁻⁴	-	-

CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; CES-D : Center for Epidemiological Studies-Depression scale

Tableau 4.1.6. Facteurs associés au score à la CES-D à l'inclusion (modèles de régression linéaire univariés).

	β	Ecart type	p
Caractéristiques socio-démographiques			
Sexe féminin	5,2	0,3	<10 ⁻⁴
Age (années)	0,1	0,02	<10 ⁻⁴
Niveau d'études ≤ CEP	1,9	0,4	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural	-0,6	0,4	0,10
Faibles revenus	2,2	0,4	<10 ⁻⁴
Seul à domicile	2,8	0,4	<10 ⁻⁴
Veuvage	2,6	0,4	<10 ⁻⁴
Pas de vie de couple	0,3	0,8	0,68
Données cliniques			
Antécédents dépressifs	7,3	0,4	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques	5,9	0,8	<10 ⁻⁴
Consommation d'antidépresseur	6,8	0,8	<10 ⁻⁴
Consommation de benzodiazépine	5,8	0,4	<10 ⁻⁴
Polymédication	4,1	0,4	<10 ⁻⁴
Consommation d'alcool	-2,7	0,4	<10 ⁻⁴
Consommation de tabac	2,2	0,3	<10 ⁻⁴
Hypertension artérielle	0,7	0,5	0,10
Diabète	1,5	0,7	0,02
Hypercholestérolémie	1,1	0,5	0,03
Obésité	0,1	0,6	0,87
Cardiopathie ischémique	2,3	0,4	<10 ⁻⁴
Séquelles d'accident vasculaire cérébral	2,0	0,8	0,01
Dyspnée	4,9	0,4	<10 ⁻⁴
Douleurs articulaires	3,5	0,4	<10 ⁻⁴
Troubles du transit intestinal	4,9	0,4	<10 ⁻⁴
Déficience visuelle	6,0	0,5	<10 ⁻⁴
Déficience auditive	1,9	0,4	<10 ⁻⁴
Dépendance	5,2	0,4	<10 ⁻⁴
Score au MMSE	-0,7	0,05	<10 ⁻⁴
Démence	4,5	2,2	0,04

CEP : Certificat d'Etudes Primaires

4.2 Etude 1 : Hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population âgée : trajectoires entre 1988 et 2008

4.2.1 Etat des lieux et objectifs

Le tableau 4.2.1 résume les résultats des six études ayant à ce jour utilisé des méthodes fondées sur l'identification de trajectoires pour explorer l'évolution des symptômes dépressifs en population générale âgée (Andreescu 2008, Liang 2011, Kuchibhatla 2011, Kuo 2011, Hsu 2012a, Li 2012).

Andreescu et al. ont étudié l'évolution de la symptomatologie dépressive, mesurée à l'aide d'une version modifiée de la CES-D, chez 1 260 sujets âgés de 65 ans et plus, vivant en milieu rural en Pennsylvannie et interrogés tous les deux ans entre 1989 et 2002 (13 ans de suivi). Ils ont identifié 6 trajectoires : 3 trajectoires stables (nulle, basse et très basse) concernant 89 % des sujets, une trajectoire ascendante (4 %), une trajectoire descendante (5 %) et une trajectoire de scores élevés et stables (2 %). Ces trajectoires représentent 4 profils évolutifs : absence de dépression (trajectoire nulle, basse et très basse), dépression émergente (trajectoire ascendante), dépression en rémission (trajectoire descendante) et dépression persistante (trajectoire stable haute).

Dans un échantillon représentatif de 17 196 américains âgés de 50 ans et plus, évalués 6 fois entre 1995 et 2006 (11 ans de suivi), avec une version courte de la CES-D, Liang et al. ont trouvé les mêmes profils concernant respectivement 81,6 % des sujets, 8,3 %, 6,6 % et 3,6 %. Egalement aux Etats Unis, avec une méthode proche, Kuchibhatla et al. ont retrouvé 4 trajectoires de scores à la CES-D, dans un échantillon de 3 973 sujets âgés de plus de 65 ans suivis pendant 10 ans après l'inclusion en 1986 : une trajectoire basse et stable (76,6 % des sujets), une trajectoire ascendante (10 %), une trajectoire descendante (8 %) et une trajectoire stable et haute (5,4 %).

Deux études asiatiques ont identifié des profils un peu différents :

A Taiwan, Kuo et al. ont étudié 3 922 sujets âgés de plus de 60 ans suivis entre 1989 et 1999 (10 ans de suivi), et a mis en évidence 4 trajectoires de scores à la CES-D (version à 10

items) : stable et basse (41,8 %), stable et moyenne (46,8 %), stable et haute (7,2 %), et « late peak » (4,2 %).

Dans la même population, mais avec un suivi plus long (14 ans entre 1993 et 2007), Hsu a identifié 6 trajectoires : deux trajectoires stables très basse (34 %) et basse (43 %), une trajectoire ascendante (10 %), une trajectoire descendante (3 %), une trajectoire ascendante puis descendante (7 %) et une trajectoire stable et haute (2 %). En séparant l'analyse selon le sexe, 4 trajectoires ont été retrouvées tant chez les hommes que chez les femmes : basse (48 % des hommes et 36 % des femmes), moyenne (42 et 38 %), ascendante (7 et 16 %) et descendante (3 et 10 %).

Enfin, en Chine, Li et al. ont étudié un échantillon de 316 sujets âgés de plus de 55 ans, issu d'une plus large étude réalisée en population générale urbaine et rurale. Ils ont identifié deux trajectoires de symptomatologie dépressive entre 1994 et 2004 (10 ans de suivi) : variable et basse (87%), stable et haute (13%).

Ces études ont donc fourni des résultats proches. Elles ont :

- confirmé l'hypothèse d'hétérogénéité de l'évolution de la symptomatologie dépressive chez les sujets âgés : une majorité de sujets âgés (entre 75 et 90 % selon les études) ne présente pas ou peu de symptômes dépressifs, et une minorité présente une symptomatologie constamment élevée, croissante ou décroissante, atteignant des scores compatibles avec une dépression caractérisée.
- permis d'identifier des facteurs associés avec l'appartenance à ces trajectoires. Le genre féminin, le faible niveau d'études, la dépendance, les comorbidités somatiques, l'altération cognitive et la réduction du réseau social étaient associés aux trajectoires les plus hautes ou ascendantes dans toutes les études. L'âge l'était également mais l'association ne restait pas significative après ajustement sur les autres covariables. Les taux de mortalité étaient significativement plus élevés dans les trajectoires hautes persistantes et les trajectoires ascendantes.

Notre première étude s'inscrit dans la continuité de ces travaux et fournit pour la première fois des données européennes et couvrant une période de suivi plus longue.

Les **objectifs** de cette première étude étaient :

(1) d'identifier les trajectoires distinctes d'évolution des symptômes dépressifs chez des sujets français âgés de 65 ans et plus suivis entre 1988 et 2008, et

(2) de déterminer les facteurs associés à ces trajectoires :

a) facteurs prédictifs, mesurés à l'inclusion et

b) événements évolutifs mesurés au cours du suivi : entrée en institution, démence et décès.

Tableau 4.2.1. Etudes d'identification de trajectoires pour explorer l'évolution des symptômes dépressifs en population générale âgée.

	Andreescu 2008	Liang 2011	Kuchibhatla 2011	Kuo 2011	Hsu 2012a	Li 2012
Population (N, âge, pays)	N=1260, 65+, Etats-Unis	N=17196, 50+, Etats-Unis	N=3973, 65+, Etats-Unis	N=3922, 60+, Taiwan	N=2039, 60+, Taiwan	N=316, 55+, Chine
Période de suivi	1987 - 1999	1995 - 2006	1986 - 1996	1989 - 1999	1993 - 2007	1994 - 2004
Trajectoires	6 trajectoires : - nulle stable (8 %) - très basse stable (28 %) - basse stable (53 %) - ascendante (4 %) - descendante (5 %) - stable élevée (2 %)	6 trajectoires : - nulle stable (16 %) - très basse stable (36 %) - basse stable (29 %) - descendante (8 %) - ascendante (8 %) - stable élevée (4 %)	4 trajectoires : - basse stable (77 %) - ascendante (10 %) - stable haute (5 %) - descendante (8 %)	4 trajectoires : - stable basse (42 %) - stable moyenne (47 %) - stable haute (7 %) - « late peak » (4 %)	Echantillon total : 6 trajectoires: - très basse (34 %) - basse (43 %) - ascendante (10 %) - parabolique (7 %) - descendante (3 %) - stable haute (2 %) Hommes / Femmes : 4 trajectoires - basse (48 % / 36 %) - moyenne (42 % / 38 %) - ascendante (7 % / 16 %) - descendante (3 % / 10 %)	2 trajectoires : - variable basse (87 %) - stable haute (13 %)
Variables associées						
A l'inclusion						
Significatives	Sexe féminin, consommation d'antidépresseur, nombre de médicaments, dépendance, profil symptomatologique	Sexe féminin, âge, race, niveau d'études, NSE, mariage, autoévaluation de la santé, pathologies chroniques	Sexe féminin, race, niveau d'études, support social, évènement stressant, autoévaluation de la santé, dépendance	Sexe féminin, âge, niveau d'études, autoévaluation de la santé, exercice, alcool, pathologies chroniques	Sexe féminin, niveau d'études, satisfaction économique, support social, antécédents dépressifs, pathologies chroniques, dépendance	Dépendance
Non significatives	Age (après ajustement), niveau d'études, altération cognitive	Dépendance	Age (après ajustement), altération cognitive	Tabac, altération cognitive	Age (après ajustement), travail, mariage	Sexe féminin, âge, comorbidités somatiques
Au cours du temps		Statut matrimonial, revenus, autoévaluation de la santé, pathologies chroniques, dépendance				
Evènements évolutifs	Surmortalité dans les trajectoires les plus hautes	Surmortalité dans les trajectoires les plus hautes				

4.2.2 Méthodes

Pour cette étude, nous avons appliqué la méthode suivante :

- 1) Description de l'évolution des scores moyens à la CES-D au cours des 20 années de suivi
- 2) Identification des trajectoires de symptômes dépressifs entre 1988 et 2008 à l'aide du GBTM, en considérant le temps calendaire (en années à partir de l'inclusion) comme variable « temps »
- 3) Etude des facteurs prédictifs de l'appartenance aux groupes de trajectoire de symptômes dépressifs
 - Variables étudiées

Dans une première démarche exploratoire, nous nous sommes limités à l'étude des caractéristiques les plus couramment rencontrées dans la littérature : sexe, âge, niveau d'études, conditions de vie (milieu rural ou urbain, niveau socio-économique, solitude, veuvage), antécédent de dépression, d'autres troubles psychiatriques, consommation médicamenteuse (antidépresseur, benzodiazépine, polymédication), dépendance, statut cognitif (score au MMSE et diagnostic de démence). Ces variables étaient mesurées à l'inclusion.

- Etapes de la modélisation (régression logistique multinomiale)

Pour la modélisation nous avons procédé en 3 temps :

- a) au vu de la description des groupes, nous avons d'abord sélectionné les variables différenciant significativement d'un groupe à l'autre, avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$;
- b) puis nous avons conduit des analyses bivariées pour les variables sélectionnées avec ajustement sur le score à la CES-D à l'inclusion dans l'hypothèse que certaines des variables recueillies à l'inclusion étaient très liées au score à la CES-D à l'inclusion (plutôt qu'à la trajectoire). Ceci a permis d'identifier les facteurs prédictifs candidats pour l'analyse multivariée (seuil de significativité fixé à $p < 0,05$) ;
- c) pour construire le modèle multivarié final, nous avons procédé à une sélection des facteurs pas à pas descendante en ne retenant que les facteurs contribuant significativement au modèle avec un seuil de 0,05. Deux facteurs prédictifs étaient prévus

pour être “forcés” dans le modèle: le sexe et l’âge, en plus de l’ajustement sur le score à la CES-D à l’inclusion. L’absence de multicolinéarité entre les variables a été vérifiée en recherchant les associations entre les variables et en calculant le facteur d’inflation de la variance (Variance Inflation Factor, VIF) dans le modèle final (O’Brien 2007).

4) Etude des évènements évolutifs associés aux trajectoires

Pour étudier l’association entre l’appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs et la survenue de l’entrée en institution, le développement d’une démence et le décès, nous avons calculé 3 modèles distincts ajustés sur la durée de suivi du sujet, mais aussi son âge à l’inclusion, son sexe ainsi que la dépendance à l’inclusion (pour l’entrée en institution), le score au MMSE à l’inclusion (pour la démence) et le nombre de médicaments à l’inclusion (pour le décès), du fait de l’association importante de ces variables avec les groupes de trajectoire d’une part et les évènements évolutifs d’autre part.

4.2.3 Résultats

4.2.3.1 Evolution des scores moyens à la CES-D entre 1988 et 2008

La figure 4.2.1 illustre l’évolution des scores moyens à la CES-D entre 1988 et 2008. Sur cette figure le score moyen à la CES-D dans notre population apparaît relativement stable au cours des 20 ans de suivi avec une légère tendance à être plus élevé dans une deuxième période, à partir des années 2000.

4.2.3.2 Identifications des trajectoires de symptômes dépressifs entre 1988 et 2008

Le meilleur modèle satisfaisant nos critères (tableau 4.2.2) comprenait 5 trajectoires : 2 trajectoires de scores très bas et bas, au-dessous des seuils de la CES-D, concernant respectivement 33,6 % et 40,7 % des sujets ; une trajectoire ascendante tout au long du suivi, atteignant puis dépassant rapidement les seuils de la CES-D (« dépression émergente ») (8,2 %) ; une trajectoire moyenne initialement descendante plus lentement ascendante au cours des 10 dernières années (en U large) (12,2 %) ; et une trajectoire haute,

constamment au dessus des seuils de la CES-D et légèrement décroissante (« dépression persistante ») (5,3 %) (figure 4.2.2).

Les moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe étaient supérieures à 0,70 dans chacun des 5 groupes (0,81 dans le premier groupe ; 0,73 dans les deuxièmes et troisièmes groupes ; 0,70 dans le quatrième groupe et 0,80 dans le cinquième groupe), indiquant une adéquation satisfaisante du modèle (c'est-à-dire une bonne classification des sujets dans chaque groupe).

4.2.3.3 Facteurs prédictifs de l'appartenance aux groupes de trajectoire de symptômes dépressifs

➤ Description et comparaison des groupes

Le tableau 4.2.3 présente les caractéristiques des sujets dans chacun des 5 groupes à l'inclusion dans la cohorte PAQUID. Le groupe 1 (trajectoire très basse) était un groupe majoritairement masculin, tandis que près de 9 sujets sur 10 étaient des femmes dans le groupe 5 (trajectoire de « dépression persistante »). Toutes les variables étudiées différaient significativement d'un groupe à l'autre, hormis le milieu de vie (rural ou urbain). Elles ont donc été sélectionnées pour les modèles de régression logistique multinomiale.

➤ Modèles de régression logistique multinomiale

Pour faciliter l'interprétation des résultats nous avons utilisé, pour la modélisation, des variables dichotomiques pour l'âge (plus de 75 ans vs. 65-74 ans), la consommation médicamenteuse (polymédication), et le score au MMSE (bas si inférieur à la médiane de l'échantillon total). La démence à l'inclusion n'a pas été retenue pour la modélisation en raison d'effectifs trop petits.

Nous avons considéré le groupe de trajectoire la plus basse comme groupe de référence.

- Analyse bivariée

Même après ajustement sur le score à la CES-D à l'inclusion (analyse bivariée), tous les facteurs sélectionnés étaient associés à l'appartenance aux groupes de trajectoires par rapport à la trajectoire la plus basse (tableau 4.2.4). Ces variables ont donc été retenues pour l'analyse multivariée.

- Analyse multivariée

D'après l'analyse multivariée, après sélection pas à pas descendante, les variables significativement associées aux trajectoires restaient : le sexe féminin, l'âge plus élevé à l'inclusion, un niveau bas d'études, le veuvage, les antécédents dépressifs et psychiatriques, la polymédication et la dépendance (tableau 4.2.4). Il n'était pas retrouvé de multicollinéarité entre ces variables (tous les VIF étaient inférieurs à 1,5).

L'association était particulièrement forte entre appartenance au groupe 5 (« dépression persistante ») et le sexe féminin, les antécédents psychiatriques et la polymédication à l'inclusion.

L'appartenance au groupe 3 (« dépression émergente ») était peu liée aux caractéristiques socio-démographiques mais fortement à la dépendance.

- Analyses post-hoc au vu des résultats :

L'âge à l'inclusion apparaissait significativement plus bas dans la trajectoire la plus basse. En revanche quand on excluait le groupe 1 de l'analyse, l'âge n'était pas différent d'un groupe à l'autre parmi les 4 autres ($p=0,76$) et il ne prédisait pas l'appartenance à l'une ou l'autre des trajectoires (p global= $0,80$).

Après ajustement sur les autres covariables, le veuvage apparaissait comme un facteur « protecteur » de l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante ». Ce changement de sens de l'effet de la variable entre l'analyse univariée et l'analyse multivariée a justifié la recherche d'interactions entre cette variable et les autres. Les termes d'interaction ont été introduits dans le modèle final puis sélectionnés selon une méthode pas à pas descendante (avec un seuil de significativité à 0,05). Nous avons retrouvé des interactions significatives entre le veuvage et le sexe ($p=0,04$) ainsi qu'entre le veuvage et les antécédents dépressifs ($p=0,04$). Le tableau 4.2.5 présente les mesures d'associations (analyse bivariée, c'est-à-dire uniquement ajustée sur le score CES-D à l'inclusion) entre appartenance aux groupes et veuvage après stratification sur le sexe et les antécédents dépressifs. La modification d'effet concernait en particulier le groupe 5 (trajectoire « dépression persistante »). Dans l'analyse brute, l'association positive du veuvage avec l'appartenance à la trajectoire « dépression persistante » reflétait l'association chez les hommes. En revanche, cette association était négative dans ce groupe chez les femmes ayant rapporté des antécédents dépressifs à l'inclusion. Pour ces dernières, le veuvage

apparaissait significativement « protecteur » de l'appartenance à la trajectoire de dépression « persistante ».

Afin de nous assurer que le sexe et l'âge à l'inclusion ne modifiaient pas l'effet d'autres variables, nous avons testé les termes d'interaction également entre ces deux variables et les autres covariables. Aucun autre terme d'interaction n'a été retrouvé significatif.

4.2.3.4 Evènements évolutifs associés aux trajectoires

Le tableau 4.2.3 présente les proportions dans chaque groupe de sujets admis en institution, ayant développé une démence ou décédés au cours du suivi. Le tableau 4.2.6 présente les associations entre ces 3 évènements évolutifs et l'appartenance aux 4 trajectoires par rapport à la trajectoire la plus basse, après ajustement.

A durée de suivi égale, quelque soit le sexe, et à âge et niveau de dépendance identiques à l'inclusion, l'entrée en institution était particulièrement associée à l'appartenance aux groupes 3 (« dépression émergente ») et 5 (« dépression persistante »).

De même, à durée de suivi égale, quelque soit le sexe, et à âge et état de santé identiques à l'inclusion, le décès était particulièrement associée à l'appartenance à ces groupes.

Enfin, à durée de suivi égale, quelque soit le sexe, et à âge et fonction cognitive globale identiques à l'inclusion, le développement d'une démence au cours du suivi était particulièrement associée à l'appartenance à la trajectoire « de dépression émergente » (groupe 3).

4.2.4 Discussion

4.2.4.1 Résumé des principaux résultats

- Cette étude a identifié 5 trajectoires de symptômes dépressifs dans un échantillon représentatif de sujets âgés français suivi de 1988 à 2008 : près de 75 % des sujets suivaient une trajectoire très basse ou basse, ne dépassant pas les seuils de la CES-D. 8 % suivaient une trajectoire ascendante tout au long du suivi, atteignant et dépassant les seuils de la CES-D (appelée « dépression émergente »). 12 % suivaient une trajectoire initialement descendante puis plus lentement ascendante au cours

des 10 dernières années (U large). 5 % appartenait à une trajectoire haute, constamment au dessus des seuils de la CES-D et légèrement décroissante (appelée « dépression persistante »).

- Parmi les caractéristiques mesurées à l'inclusion, les suivantes étaient significativement associées à l'appartenance aux trajectoires : le sexe féminin, l'âge plus élevé à l'inclusion, un niveau bas d'études, le veuvage, les antécédents dépressifs et psychiatriques, la polymédication et la dépendance.
- L'entrée en institution, le décès et le développement d'une démence au cours du suivi différaient également parmi les 5 groupes de trajectoires, les deux premiers étant particulièrement plus fréquents dans les trajectoires de dépression « émergente » et « persistante ».

4.2.4.2 Comparaison des résultats avec les données de la littérature

➤ Hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs

Notre étude confirme l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population générale âgée, déjà décrite dans des échantillons américains et asiatiques (Andreescu 2008, Liang 2011, Kuchibhatla 2011, Kuo 2011, Hsu 2012a, Li 2012) : plusieurs trajectoires sous-tendent l'évolution moyenne telle que décrite à la figure 4.2.1. Notre étude permet de soutenir une généralisation des résultats des études précédentes.

En outre, les trajectoires retrouvées dans notre étude étaient comparables à celle décrites dans ces populations, avec une majorité présentant peu ou pas de symptômes dépressifs au cours du suivi et un pourcentage non négligeable de sujets constamment au dessus des seuils de dépression. En particulier, Andreescu et al. (2008) et Kuchibhatla et al. (2011) avaient montré une répartition similaire chez des sujets recrutés à la même période (fin des années 1980), avec le même seuil d'âge à l'inclusion (65 ans) et évalués avec la CES-D durant respectivement 12 et 10 ans.

Notre étude fournit des données de suivi jusqu'à 20 ans. Il est intéressant de souligner dans notre étude la tendance à l'augmentation des scores moyens à la CES-D au-delà de 10 années de suivi (à partir des années 2000), également dans la trajectoire initialement décroissante (en U large).

➤ Facteurs prédictifs des trajectoires dépressives

❖ Facteurs prédictifs significatifs dans notre étude

- Sexe féminin

Dans notre étude, les femmes étaient plus souvent retrouvées dans les trajectoires de niveau de dépression les plus hauts. En particulier le sexe féminin était un facteur fortement prédictif de l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante ». Ceci était également retrouvé dans les études similaires à la notre. Par exemple dans l'étude de Kuchibhatla et al. (2011), la trajectoire haute était particulièrement caractérisée par la prédominance des femmes, blanches, en mauvaise santé, avec des événements de vie stressants ; et dans l'étude de Liang et al. (2011), les femmes avaient plus de risque de se retrouver dans la trajectoire de dépression persistante avec un rapport de cotes égal à 4,5 par rapport à la trajectoire la plus basse, même après ajustement sur les autres variables. Hsu (2012a) a appliqué le même modèle séparément chez les hommes et chez les femmes. Il a retrouvé 4 trajectoires tant chez les hommes que chez les femmes, avec des formes de trajectoires très proches : basse (48 % des hommes et 36 % des femmes), moyenne (42 et 38 %), ascendante (7 % des hommes – diminution précoce – et 16 % des femmes – diminution tardive) et descendante (3 et 10 %). Les niveaux initiaux de symptomatologie dépressive étaient comparables mais les probabilités d'appartenir aux trajectoires les plus hautes étaient plus élevées chez les femmes. L'autre résultat intéressant de cette étude était la différence inter-sexe quant aux facteurs associés aux trajectoires : l'effet des pathologies chroniques et de la perte d'autonomie était plus important chez les hommes, ainsi que celui de l'existence d'un support ou d'une activité sociale. Ces éléments constituent des arguments pour des analyses séparées pour les hommes et les femmes dans les prochaines études.

- Age à l'inclusion

L'âge à l'inclusion était significativement plus bas dans la trajectoire la plus basse, mais hors ce groupe, il ne prédisait pas l'appartenance à l'un ou l'autre des autres groupes. Dans l'étude de Kuo et al. (2011), l'âge ne distinguait que la trajectoire moyenne de la trajectoire basse. Dans celle de Liang et al. (2011) l'effet de l'âge concernait les trajectoires hautes initialement (plus élevé dans les trajectoires descendante et persistante). Dans les autres études, l'âge était plus élevé dans les trajectoires de niveau dépressifs les plus élevés mais

cet effet n'était plus significatif après ajustement sur les autres variables (Andreescu 2008, Kuchibhatla 2011, Hsu 2012a).

Peut-on en conclure que l'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation du niveau de symptomatologie dépressive ?

L'interprétation de tels résultats est délicate en raison de la difficulté à faire la part entre ce qui relève du vieillissement (effet d'âge), de l'appartenance à une génération donnée (effet cohorte) et de « l'air du temps » (effet période). Une façon d'aider à dissocier ces effets et d'étudier l'effet du vieillissement est d'utiliser, comme mesure du « temps », l'âge au lieu de l'année calendaire. Ceci fera l'objet de notre deuxième étude.

- Niveau d'études

Un niveau bas d'études est parfois mais pas toujours associé à un risque plus élevé de dépression (Cole 2003, Djernes 2006). Dans notre étude c'est avec les trajectoires de symptomatologie dépressive modérée qu'il est associé (groupes 2, 3 et 4). Dans l'étude d'Andreescu et al. (2008), l'association n'est retrouvée avec aucune trajectoire, et dans les autres études de trajectoires un niveau d'études plus haut apparaissait comme un facteur « protecteur » contre des trajectoires défavorables (ascendantes ou hautes). Le niveau d'études aurait un rôle direct mais il a également un rôle indirect sur le risque de dépression en déterminant des conditions de vie ultérieure (mariage, famille, emploi, moyens économiques, etc), elles-mêmes impliquées dans le risque de dépression (Mirowsky 1992).

- Veuvage

Notre étude retrouve une tendance à un effet protecteur du veuvage par rapport à l'appartenance aux trajectoires de niveau de dépression plus élevé. En particulier, le veuvage « protégerait » significativement les femmes ayant rapporté des antécédents dépressifs d'appartenir à la trajectoire de « dépression persistante » par rapport à la trajectoire très basse.

Les études comparables à la notre n'ont pas exploré spécifiquement le veuvage mais ont utilisé la variable « être marié » (vs. autre). Dans la population âgée, notamment de cette génération, c'est plus souvent le veuvage qui s'oppose au mariage. Le fait d'être marié n'était pas significatif dans l'étude de Hsu (2012a). Dans l'étude de Liang et al. (2011), le fait d'être marié était significativement associé aux trajectoires décroissante et haute par

rapport à la trajectoire la plus basse dans l'analyse bivariée uniquement (non significatif après ajustement sur les variables de santé).

- Antécédents dépressifs et psychiatriques

Dans l'étude de Hsu (2012a), les antécédents dépressifs étaient des facteurs prédictifs significatifs de l'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs, avec un « effet dose-dépendant » (association d'autant plus forte avec les antécédents dépressifs que le niveau de dépression de la trajectoire était élevé). On pouvait se demander si cette association ne reflétait pas plutôt celle entre antécédents dépressifs et niveau de dépression à l'inclusion. Dans notre étude, nous avons ajusté sur le score à la CES-D à l'inclusion. Nous retrouvons qu'à niveau initial de symptomatologie dépressive égal, les antécédents dépressifs étaient prédictifs de l'appartenance aux trajectoires de dépression « émergente » et « persistante ».

- Polymédication

Le nombre de médicaments est un marqueur robuste de l'état de santé général et la polymédication est un bon indicateur de polypathologie (Huntley 2012). Cette variable a également été utilisée dans l'étude d'Andreescu et al. (2008), avec un résultat similaire. Mais la polymédication en elle-même peut également être facteur de risque de dépression. Dans les autres études de trajectoires, les auteurs ont utilisé des variables d'auto-évaluation de l'état de santé (Kuo 2011, Kuchibathla 2011, Liang 2011) ou l'existence ou le nombre de pathologie chronique (Hsu 2012a, Kuo 2011, Liang 2011) pour refléter l'état de santé général. Dans ces études comme dans la notre, une santé altérée à l'inclusion était prédictive d'appartenance aux trajectoires d'évolution dépressive les plus hautes et en particulier la trajectoire de « dépression persistante ».

- Dépendance

La dépendance à l'inclusion était particulièrement fortement prédictive d'appartenance à la trajectoire de « dépression émergente ». Dans l'étude d'Andreescu et al. (2008), cette variable était la seule (avec le sexe féminin) qui restait associée à l'appartenance à la trajectoire ascendante après ajustement sur les autres variables (âge, niveau d'études, nombre de médicaments, altération cognitive). Au contraire, dans l'étude de Liang et al.

(2011), le statut fonctionnel à l'inclusion n'était pas associé à l'appartenance aux trajectoires.

- Facteurs prédictifs non significatifs dans notre étude
- Autres caractéristiques socio-démographiques

Le fait de vivre seul et le niveau socio-économique à l'inclusion n'étaient plus associés aux trajectoires après ajustement. Les « facteurs de stress sociaux » (isolement, absence d'activité et de relations sociales, peu de soutien émotionnel de l'entourage, peu de moyens, etc) ont plusieurs fois été associés à la dépression chez les personnes âgées (Djernes 2006). Dans les études de Kuchibathla et al. (2008) et Hsu (2012a), le support social ou l'investissement dans une activité sociale avaient un effet protecteur par rapport à l'appartenance aux trajectoires les plus hautes. Dans l'étude de Liang et al. (2011), de plus hauts niveaux socio-économiques étaient associés aux trajectoires les plus favorables. Dans celle de Hsu (2012a), c'est la satisfaction face au niveau socio-économique qui était un facteur significativement associé aux trajectoires. Ce dernier résultat est intéressant car pour certains auteurs l'utilisation de ces variables trop « objectives » expliqueraient en grande partie des résultats inconstants. Il faudrait, par exemple, étudier le sentiment de solitude plutôt que l'isolement (Cacioppo 2010).

- Consommations d'antidépresseur et de benzodiazépine

Après ajustement, les consommations d'antidépresseur et de benzodiazépine à l'inclusion n'étaient pas prédictives de l'appartenance aux trajectoires. Dans leur étude, Andreescu et al. (2008) retrouvaient un résultat concernant les antidépresseurs similaire au notre en analyse univariée mais n'a pu tester l'association en analyse multivariée en raison d'un nombre insuffisant de sujets. Cependant, la consommation d'antidépresseur est variable avec le temps et son évolution doit être prise en compte. C'est l'objet de l'étude 3.

- Fonctionnement cognitif

De même, l'altération cognitive n'était plus associée aux trajectoires après ajustement, dans notre étude, mais également dans les autres études comparables à la notre (Andreescu 2008, Kuo 2011, Kuchibathla 2011).

➤ Evènements évolutifs

- Décès

Le décès était fortement associé aux trajectoires de « dépression persistante » et « émergente ». Des résultats similaires ont été retrouvés dans les autres études de trajectoires. Dans l'étude de Kuchibathla et al. (2011), la proportion de décès était la plus importante dans la trajectoire croissante (73 %) et la trajectoire haute (66 %). Dans l'étude de Liang et al. (2011), le décès au cours du suivi était associé aux trajectoires les plus hautes et restait significatif pour les trajectoires croissante et haute même après ajustement sur les autres covariables, alors que l'attrition pour d'autres raisons que le décès n'était pas associée aux trajectoires. Andreescu et al. (2008) ont également montré des taux de mortalité plus élevés dans les trajectoires les plus hautes avec des risques relatifs (modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe et le nombre de médicaments à l'inclusion) de 4,3 (2,2-7,6) et 9,6 (4,4-21,0) pour les trajectoires ascendante et persistante.

- Entrée en institution et démence

L'entrée en institution était également particulièrement prévalente dans les groupes 3 (« dépression émergente ») et 5 (« dépression persistante ») même après ajustement sur la dépendance à l'inclusion. Le développement d'une démence était particulièrement associé à l'appartenance à la trajectoire de « dépression émergente ». Aucune autre étude à notre connaissance n'a exploré les relations entre trajectoires de dépression et entrée en institution ou développement d'une démence.

4.2.4.3 Limites de l'étude

Les limites méthodologiques communes aux trois études, sont développées dans la discussion générale et concernent les limites et biais liés à l'attrition et les données manquantes, à la mesure des variables et au choix du modèle.

L'objectif de cette première étude était d'explorer l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs chez des sujets âgés français suivis pendant 20 ans entre 1988 et 2008. Pour cela, nous avons considéré l'ensemble des participants que nous avons sélectionnés, et limité nos analyses à des variables décrivant la population de façon assez

générale. Cependant, nos résultats suggèrent des différences entre les hommes et les femmes qui auraient pu être documentées de façon plus précise en séparant les analyses (identification des trajectoires et facteurs associés) selon le sexe. De plus, nous avons montré une association entre polypathologie et trajectoires défavorables. Or il se peut que certaines pathologies soient plus fortement liées que d'autres aux trajectoires de symptomatologie dépressive, tels que les pathologies cardiovasculaires dont les interactions avec la dépression ont été décrites à de nombreuses reprises (Blazer 2003). Enfin, en mesurant les associations entre appartenance aux trajectoires et variables à l'inclusion dans l'étude, nous avons identifié des facteurs prédictifs de ces trajectoires. Cependant, certaines de ces variables varient avec le temps. Des méthodes spécifiques permettent d'étudier les relations entre évolution de la symptomatologie dépressive et évolution d'autres variables. Ainsi, dans notre deuxième étude nous explorerons l'évolution de la symptomatologie dépressive avec l'âge ainsi que l'effet de l'entrée en institution sur cette évolution. Dans la troisième étude, nous explorerons les relations entre évolution de la symptomatologie dépressive et évolution de la consommation d'antidépresseur.

En résumé :

- Dans cette étude, les objectifs étaient d'identifier les trajectoires distinctes d'évolution des symptômes dépressifs chez des sujets français âgés de 65 ans et plus suivis entre 1988 et 2008, et de déterminer les facteurs associés à ces trajectoires : facteurs prédictifs, mesurés à l'inclusion et événements évolutifs mesurés au cours du suivi (entrée en institution, démence et décès).
- Cinq trajectoires de symptomatologie dépressive ont été identifiées, comparables aux données de la littérature, validant ainsi l'hypothèse d'hétérogénéité : deux trajectoires basses (concernant la majorité des individus – 3/4), une trajectoire initialement décroissante, une trajectoire de « dépression émergente » et une trajectoire de « dépression persistante » (ces deux dernières concernant une part non négligeable de la population – 13 %).
- Parmi les facteurs associés, nous avons retrouvé :
 - plus de femmes dans les trajectoires de niveaux plus élevés de symptomatologie dépressive
 - veuvage « protecteur » de « dépression persistante » chez les femmes avec antécédents dépressifs
 - dépendance fortement prédictive d'appartenance à la trajectoire « émergente »
 - décès et entrée en institution particulièrement associés aux trajectoires de dépression « émergente » et « persistante »
 - démence particulièrement associée à la trajectoire de « dépression émergente ».

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'une présentation par poster au 15^{ème} symposium de l'European Psychiatric Association – Section Epidemiology and Social Psychiatry, du 16 au 19 juin 2010, Bergen, Norvège : « 17-year trajectory patterns of depressive symptoms in community-dwelling elderly: Associated factors and outcomes » (Annexe 2).

Tableaux et figures de l'étude 1

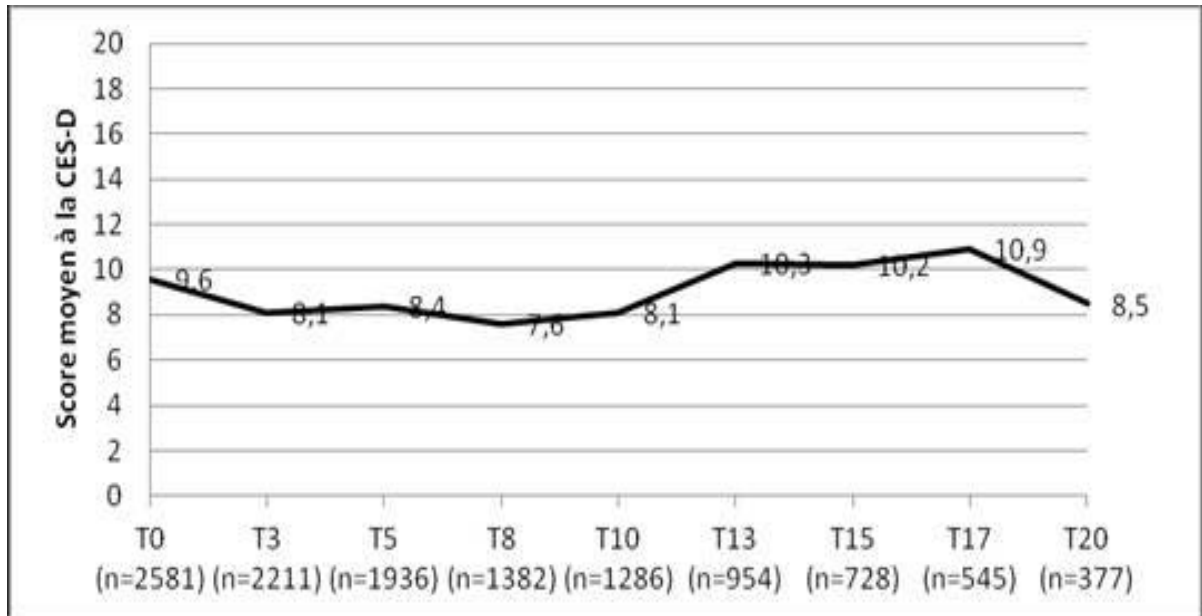


Figure 4.2.1. Evolution des scores moyens à la CES-D entre 1988 (T₀) et 2008 (T₂₀).

Tableau 4.2.2. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle.

Nombre de trajectoires	Formes des trajectoires *	BIC	Effectif minimum	Moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe
2	22	-38816,08	24 %	> 0,91
3	220	-38384,09	10 %	> 0,83
4	2211	-38259,26	5,6 %	> 0,75
5	22221	-38178,91	5 %	> 0,70
6	222222	-38139,08	4,5 %	> 0,69

* 0 : constante ; 1 : linéaire ; 2 : quadratique.

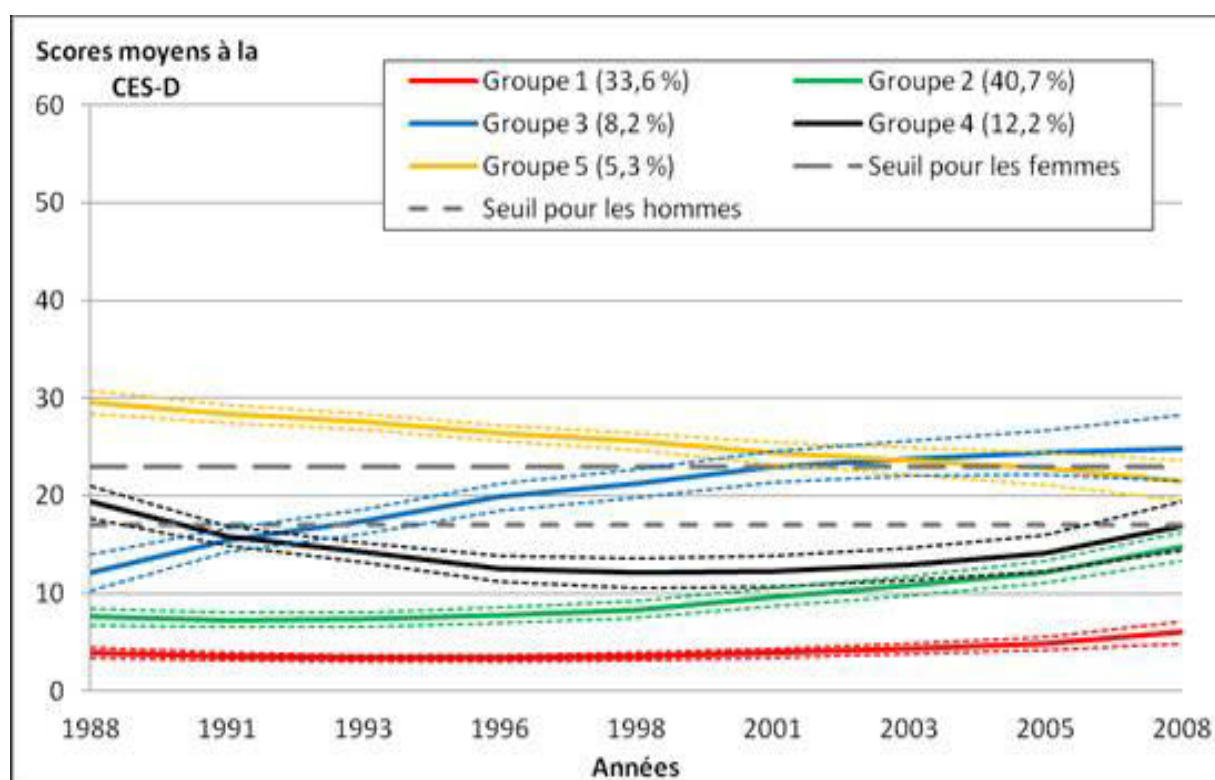


Figure 4.2.2. Evolution des symptômes dépressifs entre 1988 et 2008 : modèle à 5 trajectoires (traits pleins : trajectoires estimées selon les paramètres du modèle ; pointillés : intervalle de confiance à 95 % ; entre parenthèses : proportions de sujets appartenant à chaque groupe).

Tableaux 4.2.3. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires.

	Groupe 1 : trajectoire très basse	Groupe 2 : trajectoire basse	Groupe 3 : « dépression émergente »	Groupe 4 : trajectoire en U large	Groupe 5 : « dépression persistante »	Test global
N (%)	870 (33,6)	1054 (40,7)	213 (8,2)	315 (12,2)	138 (5,3)	
Facteurs prédictifs (mesurés à l'inclusion)						
Caractéristiques socio-démographiques						
Femmes, %	42,5	61,9	66,2	78,7	87,0	<10 ⁻⁴
Age à l'inclusion,						<10 ⁻⁴
65-69	42,5	28,4	25,8	28,6	26,1	
70-74	23,9	22,8	23,9	23,2	21,0	
75-79	20,7	26,4	28,6	25,4	31,9	
80 et plus	12,9	22,5	21,6	22,9	21,0	
moyenne (et)	72,8 (5,9)	75,0 (6,4)	75,3 (6,2)	74,9 (6,3)	75,5 (6,3)	
Niveau d'études ≤ CEP, %	70,0	77,8	81,7	86,7	81,9	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural, %	35,4	37,1	38,0	33,3	39,1	0,64
Faibles revenus, %	39,8	50,0	53,5	58,2	63,0	<10 ⁻⁴
Seul à domicile, %	21,6	35,0	31,5	41,6	38,4	<10 ⁻⁴
Veuvage, %	24,6	36,7	37,6	45,7	36,2	<10 ⁻⁴
Données cliniques						
Antécédents dépressifs, %	8,6	17,5	28,2	38,7	52,9	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques, %	2,2	3,8	4,3	8,9	17,4	<10 ⁻⁴
Consommation d'antidépresseur, %	2,1	3,8	7,5	9,9	17,7	<10 ⁻⁴
Consommation de benzodiazépine, %	15,1	28,6	39,4	48,4	61,0	<10 ⁻⁴
Nombre de médicaments non psychotropes						
moyenne (et)	2,5 (2,0)	3,4 (2,4)	4,1 (2,5)	4,2 (2,6)	4,9 (2,6)	<10 ⁻⁴
≥ 5 (polymédication), %	16,6	28,1	43,2	42,5	53,6	<10 ⁻⁴
Dépendance, %	52,1	75,2	90,1	87,4	92,7	<10 ⁻⁴
Score au MMSE,						
moyenne (et)	27,0 (2,8)	26,1 (3,0)	25,8 (3,2)	25,1 (3,3)	24,5 (3,7)	<10 ⁻⁴
bas*, %	28,9	44,2	47,4	58,7	63,8	<10 ⁻⁴
Démence, %	0,7	0,5	0,5	1,3	1,5	0,001F
Evènements évolutifs						
Entrée en institution, %	10,6	18,9	30,5	23,8	39,9	<10 ⁻⁴
Démence, %	23,1	29,7	37,6	37,8	36,2	<10 ⁻⁴
Décès, %	66,7	78,2	84,0	79,1	87,0	<10 ⁻⁴

*< médiane de l'échantillon total=27 ; F : test exact de Fisher ; et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 4.2.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de CES-D (analyses bi et multivariée, ajustées sur le score à la CES-D à l'inclusion ; groupe de référence = groupe 1). Rapport de cote (intervalle de confiance à 95 %).

	Analyse bivariée				Analyse multivariée (n=2544)			
	Groupe 2 : trajectoire basse	Groupe 3 : « dépression émergente »	Groupe 4 : trajectoire en U large	Groupe 5 : « dépression persistante »	Groupe 2 : trajectoire basse	Groupe 3 : « dépression émergente »	Groupe 4 : trajectoire en U large	Groupe 5 : « dépression persistante »
Score à la CES-D à l'inclusion	**	**	**	**	**	**	**	**
Caractéristiques socio-démographiques								
Femmes	2,2 ** (1,8-2,6)	2,6 ** (1,9-3,6)	5,0 * (3,7-6,8)	9,0 ** (5,4-15,1)	1,4 * (1,1-1,7)	1,4 (0,9-2,0)	1,7 * (1,1-2,7)	3,7 * (1,7-8,3)
Age à l'inclusion supérieur à 75 ans	1,9** (1,6-2,3)	2,0** (1,5-2,7)	1,8 ** (1,4-2,4)	2,2 ** (1,5-3,2)	1,6 * (1,2-2,0)	1,5 * (1,1-2,1)	1,8 * (1,2-2,8)	2,9 * (1,6-6,6)
Niveau d'études ≤ CEP	1,5 * (1,2-1,8)	1,9 * (1,3-2,8)	2,8 ** (1,9-3,9)	1,9 * (1,2-3,1)	1,4 * (1,1-1,7)	1,6 * (1,1-2,4)	2,1 * (1,2-3,5)	1,1 (0,5-2,4)
Faibles revenus	1,5 ** (1,3-1,8)	1,7 * (1,3-2,4)	2,1 ** (1,6-2,7)	2,6 ** (1,8-3,7)	x	x	x	x
Seul à domicile	2,0 ** (1,6-2,4)	1,7 * (1,2-2,3)	2,6 ** (2,0-3,4)	2,3 ** (1,5-3,3)	x	x	x	x
Veuvage	1,8 ** (1,5-2,2)	1,8 * (1,3-2,5)	1,8 ** (1,3-2,5)	1,7 * (1,2-2,5)	0,9 (0,7-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,3 * (0,2-0,7)
Données cliniques								
Antécédents dépressifs	2,3 ** (1,7-3,0)	4,2 ** (2,9-6,1)	6,8 ** (4,9-9,4)	12,0 ** (8,0-18,1)	1,4 * (1,1-2,0)	2,3 * (1,5-3,6)	2,5 * (1,5-4,1)	3,2 * (1,7-6,2)
Autres antécédents psychiatriques	1,8 * (1,0-3,1)	2,0 (0,9-4,4)	4,4 ** (2,4-7,9)	9,4 ** (5,0-17,7)	0,8 (0,4-1,6)	0,7 (0,3-1,9)	1,9 (0,8-4,5)	5,7 * (2,0-16,3)
Consommation d'antidépresseur	1,9 * (1,1-3,3)	3,8 ** (1,9-7,6)	5,1 ** (2,8-9,3)	10,1 ** (5,3-19,1)	x	x	x	x
Consommation de benzodiazépine	2,3 ** (1,8-2,8)	3,7 ** (2,6-5,1)	5,3 ** (4,0-7,1)	8,8 ** (6,0-13,1)	x	x	x	x
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5)	2,0 ** (1,6-2,5)	3,9 ** (2,8-5,3)	3,7 ** (2,8-5,0)	5,8 ** (4,0-8,5)	1,3 (1,0-1,7)	2,1 * (1,4-3,0)	2,2 * (1,4-3,4)	4,2 ** (2,8-7,9)
Dépendance	2,8 ** (2,3-3,4)	8,4 ** (5,2-13,4)	6,4 ** (4,4-9,1)	11,7 ** (6,0-22,5)	1,6 * (1,2-2,0)	3,9 ** (2,3-6,5)	2,4 * (1,4-4,2)	2,6 * (1,1-6,8)
MMSE bas (<médiane échantillon total=27)	2,0 ** (1,6-2,4)	2,2 ** (1,6-3,0)	3,5 ** (2,7-4,6)	4,3 ** (3,0-6,3)	x	x	x	x

* p<0,05 ; **p<10⁻⁴ ; x : variables éliminées du modèle final ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 4.2.5. Effet du veuvage sur l'appartenance aux trajectoires de CES-D selon le sexe et les antécédents dépressifs (analyses ajustées sur le score à la CES-D à l'inclusion ; groupe de référence = groupe 1).

	Groupe 2 : trajectoire basse			Groupe 3 : « dépression émergente »			Groupe 4 : trajectoire en U large			Groupe 5 : « dépression persistante »		
	RC	IC ₉₅	p	RC	IC ₉₅	p	RC	IC ₉₅	p	RC	IC ₉₅	p
Hommes												
Pas d'antécédent dépressif (n= 942)	2,0	1,2-3,4	0,007	0,8	0,2-2,4	0,65	1,9	0,5-6,8	0,31	2,1	0,2-25,2	0,56
Antécédents dépressifs (n= 115)	0,2	0,1-1,3	0,08	0,2	0,1-2,8	0,22	0,3	0,1-6,3	0,48	0,5	0,1-29,7	0,71
Femmes												
Pas d'antécédent dépressif (n= 1130)	1,0	0,7-1,4	0,89	1,6	0,9-2,7	0,06	1,3	0,8-2,4	0,30	0,9	0,4-1,9	0,76
Antécédents dépressifs (n= 398)	0,9	0,5-1,8	0,80	0,4	0,2-1,1	0,05	0,5	0,2-1,3	0,15	0,2	0,1-0,7	0,01

RC: rapport de cotes; IC₉₅: intervalle de confiance à 95 %

Tableau 4.2.6. Evènements évolutifs associés aux groupes de trajectoires.

	Entrée en institution ^a		Démence ^b		Décès ^c	
	RC	IC ₉₅	RC	IC ₉₅	RC	IC ₉₅
Groupe 1 (référence) : trajectoire très basse	1,0		1,0		1,0	
Groupe 2 : trajectoire basse	1,8 **	1,3-2,4	1,3*	1,1-1,6	1,7 *	1,3-2,4
Groupe 3 : “dépression émergente”	3,4 **	2,3-4,9	1,8 **	1,3-2,6	3,0 *	1,7-5,3
Groupe 4 : trajectoire en U large	2,3 **	1,6-3,4	1,7 **	1,2-2,3	1,7*	1,1-2,8
Groupe 5 : « dépression persistante »	4,8 **	3,1-7,5	1,4	0,9-2,1	3,9 *	1,9-8,2

^a ajusté sur la durée du suivi, le sexe, l'âge et la dépendance à l'inclusion

^b ajusté sur la durée du suivi, le sexe, l'âge et les score MMSE à l'inclusion

^c ajusté sur la durée du suivi, le sexe, l'âge et le nombre de médicaments à l'inclusion

RC: rapport de cotes; IC₉₅: intervalle de confiance à 95 % ; * p<0,05 ; **p<10⁻⁴

4.3 Etude 2 : Effet du vieillissement : trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

4.3.1 Etat des lieux et objectifs

Vieillir est-il déprimant ? Est-on forcément plus déprimé avec l'âge avançant ? A ce jour les études disponibles ont fourni des données controversées quant à l'évolution des symptômes dépressifs avec l'âge (Hybels 2002).

Deux larges études épidémiologiques aux Etats Unis, l'Epidemiologic Catchment Area (Regier 1988) et la National Comorbidity Survey-Replication (Kessler 2003), respectivement conduites dans les années 1980 et 2000, ont montré une prévalence plus importante du trouble dépressif majeur chez les jeunes adultes par rapport aux personnes âgées. Dans une revue de littérature couvrant la période de 1993 à 2004, Djernes (2006) a retrouvé deux études rapportant une augmentation de la prévalence du trouble dépressif majeur (selon le DSM et/ou la CIM) après 65 et 75 ans, trois études rapportant une diminution et cinq études n'ayant trouvé aucune modification des prévalences avec l'âge. Dans cette revue, la prévalence d'une symptomatologie dépressive était retrouvée aussi bien inchangée avec l'âge (quatre études), qu'augmentée (chez les hommes dans une étude, dans les deux sexes dans une étude) ou diminuée (une étude) après 65 ans. Cependant la majorité de ces études étudiant les relations entre âge et dépression étaient des études transversales. Celles-ci sont peu appropriées pour répondre à cette question car elles ne permettent pas d'évaluer l'effet cohorte (différentes générations peuvent présenter des niveaux différents de troubles mentaux) ni l'effet lié à la sélection des survivants (pouvant simuler une diminution de la dépression avec l'âge par diminution de la prévalence liée à la disparition prématurée des plus déprimés). En outre elles restent limitées à une approche catégorielle de la dépression chez le sujet âgé.

Des études longitudinales plus récentes ont décrit l'évolution de symptômes dépressifs avec l'âge en population générale âgée (Yang 2007, Hsu 2009, Brault 2012, Wu 2012) (tableau 4.3.1). Ces études rapportent une augmentation de l'intensité des symptômes dépressifs avec l'âge.

Cette augmentation de l'intensité des symptômes dépressifs avec l'âge concerne-t-elle tous les individus ? Quels sont les personnes plus à risque et en quelle proportion ? Ces questions justifient l'utilisation de méthodes d'analyses tenant compte de l'hétérogénéité de la population par l'identification de sous-groupes de trajectoires.

Les **objectifs** de cette deuxième étude étaient :

(1) d'identifier les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs avec l'âge chez des hommes et femmes de plus de 65 ans représentatifs de la population générale âgée française, et

(2) de déterminer les facteurs associés à ces trajectoires :

a) facteurs prédictifs, mesurés à l'inclusion et

b) évènements évolutifs mesurés au cours du suivi : entrée en institution, démence et décès

(3) d'explorer l'effet de l'entrée en institution sur ces trajectoires.

Tableau 4.3.1. Etudes longitudinales de l'évolution des symptômes dépressifs (SD) avec l'âge en population générale âgée.

	Yang 2007	Hsu 2009	Brault 2012	Wu 2012
Pays	Etats-Unis	Taiwan	Belgique	Canada
N	3782	3155	7000	2914
Age	65+	60+	25-74	65+
Période de suivi	1986-96	1993-99	1992-2002	1991-2001
Mesure des SD	CES-D modifiée	CES-D 10 items	HDL	12 items du DSM-III-R (variable continue)
Méthode d'analyse	Courbe de croissance	Modèle linéaire mixte	Courbe de croissance	Modèle linéaire mixte
Evolution des SD	Effet de l'âge positif et linéaire	Augmentation de l'intensité des SD avec l'âge	Relation quadratique entre âge et SD	Effet de l'âge positif et linéaire

HDL : Health and Daily Living depression scale

4.3.2 Méthodes

Pour cette étude nous avons appliqué la méthode suivante :

- 1) Description de l'évolution des scores moyens à la CES-D selon l'âge, dans notre échantillon total et par sexe

- 2) Identification des trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge à l'aide du GBTM
 - Afin de pouvoir distinguer l'effet du vieillissement et l'effet de la période nous avons utilisé un « schéma accéléré » en considérant chaque score à la CES-D à l'âge (plutôt qu'à la date) où il a été mesuré. Nous avons ainsi considéré l'âge comme variable « temps ». Ceci nous a permis d'étudier des trajectoires débutant à 65 ans et se terminant à 104 ans (âge du participant le plus vieux au dernier temps de suivi). Ces trajectoires étaient constituées par la combinaison de plusieurs trajectoires de durée minimale 3 ans et maximale 20 ans, et se chevauchant (condition d'utilisation de ce type de schéma). Ce schéma implique que des sujets contribuant à la mesure du score de dépression à un âge donné pouvaient être nés à plusieurs années d'écart. Nous avons testé cet effet cohorte.
 - Nous avons réalisé des analyses séparées chez les hommes et chez les femmes afin de tenir compte de l'effet sexe important observé dans les analyses précédentes.

- 3) Etude des facteurs prédictifs de l'appartenance aux groupes de trajectoire de symptômes dépressifs selon l'âge
 - Variables étudiées

Nous avons étendu notre exploration à l'ensemble des variables recueillies à l'inclusion, à savoir : âge, niveau d'études, conditions de vie (milieu rural ou urbain, niveau socio-économique, solitude, veuvage, vie de couple), antécédent de dépression, d'autres troubles psychiatriques, consommation médicamenteuse (antidépresseur, benzodiazépine, polymédication), comorbidités somatiques (consommation d'alcool, de tabac, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, obésité, cardiopathie ischémique, séquelles d'accident vasculaire cérébral, dyspnée, douleurs articulaires, trouble du transit intestinal,

déficience visuelle, déficience auditive), dépendance, statut cognitif (score au MMSE et diagnostic de démence).

- Etapes de la modélisation (régression logistique multinomiale)

Pour la modélisation, nous avons aussi utilisé, comme dans l'étude 1, une procédure en 3 temps : a) sélection des variables différant significativement d'un groupe à l'autre au vu de la description des groupes (seuil de significativité à $p < 0,05$) ; b) analyses bivariées pour les variables sélectionnées avec ajustement sur le score à la CES-D à l'inclusion et identification des facteurs prédictifs candidats pour l'analyse multivariée (seuil de significativité fixé à $p < 0,05$) ; c) analyse multivariée ajustée sur le score à la CES-D à l'inclusion. En raison du plus grand nombre de variables étudiées, pour construire le modèle final, nous avons procédé à une sélection des variables en laissant SAS entrer et sortir pas à pas les variables les plus ou moins significatives. L'absence de multicolinéarité entre les variables a été vérifiée en recherchant les associations entre les variables et en calculant le facteur d'inflation de la variance (Variance Inflation Factor, VIF) dans le modèle final (O'Brien 2007).

4) Etude des évènements évolutifs associés aux trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

De même que dans l'étude 1, nous avons cherché à savoir si les trajectoires retrouvées étaient associées à l'un des 3 évènements évolutifs suivants : l'entrée en institution, la démence et le décès au cours du suivi. Nous avons donc également calculé 3 modèles distincts ajustés sur la durée de suivi du sujet, mais aussi son âge à l'inclusion ainsi que la dépendance à l'inclusion (pour l'entrée en institution), le score au MMSE à l'inclusion (pour la démence) et le nombre de médicaments à l'inclusion (pour le décès), du fait de l'association importante de ces variables avec les groupes de trajectoire d'une part et les évènements évolutifs d'autre part.

5) Etude de l'effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

Pour cela, nous avons introduit dans le GBTM la variable dépendante du temps « entrée en institution ». Ceci nous a permis d'estimer cet effet et de vérifier si celui-ci différait d'un groupe de trajectoire à l'autre. Pour illustrer l'effet de l'entrée en institution sur les trajectoires, nous avons choisi de présenter sur une même figure les trajectoires estimées en

l'absence d'institutionnalisation et en cas d'entrée en institution à 85 ans. Nous avons choisi cet âge car il correspond à l'âge moyen d'entrée en établissement pour personnes âgées en France (Pirou 2013).

4.3.3 Résultats

4.3.3.1 Evolution des scores moyens à la CES-D avec l'âge

Selon la figure 4.3.1, Les scores moyens à la CES-D avaient tendance à augmenter avec l'âge entre 65 et 104 ans et à être plus élevés chez les femmes.

4.3.3.2 Identifications des trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

Le meilleur modèle satisfaisant nos critères comprenait 3 trajectoires tant chez les hommes (tableau 4.3.2.A) que chez les femmes (tableau 4.3.2.B).

➤ Chez les hommes, nous avons identifié 3 trajectoires ascendantes. 65 % des hommes suivaient une trajectoire très basse de symptômes dépressifs légèrement ascendante mais restant constamment en dessous du seuil de la CES-D pour les hommes (17/60). Ces hommes n'atteignaient jamais le niveau de symptomatologie dépressive compatible avec un diagnostic de dépression (pour simplifier ce groupe a été nommé : « hommes jamais déprimés »). 28 % des hommes suivaient une trajectoire initialement basse mais lentement ascendante jusqu'à atteindre le seuil de 17 après 90 ans (« dépression émergente »). Les derniers 7 % étaient caractérisés par des scores croissants de dépression constamment au dessus du seuil de 17 (« dépression persistante ») (figure 4.3.2.A).

➤ Deux des trajectoires chez les femmes étaient légèrement croissantes : une avec des scores bas (entre 5 et 10) et l'autre avec des scores moyens (entre 10 et 20), toujours au dessous du seuil de la CES-D pour les femmes (23/60). Le premier groupe concernait 56 % des femmes et a été nommé « femmes jamais déprimées »; le deuxième (« intensité croissante ») concernait 33 % des femmes. Le troisième groupe, concernant 11 % des

femmes, suivait une trajectoire stable de symptômes dépressifs constamment compatibles avec un diagnostic de dépression (« dépression persistante ») (figure 4.3.2.B).

➤ Analyses post-hoc au vu des résultats : pour s'assurer que cette augmentation n'était pas liée à une sur-représentation des items somatiques chez les plus âgés, nous avons conduit une analyse de sensibilité en excluant les 7 items somatiques de la CES-D (Radloff 1977). Nous avons appliqué le GBTM en utilisant les scores à la CES-D ainsi modifiés (sans les items somatiques, scores/39). Nous avons également identifié 3 trajectoires chez les hommes et chez les femmes. Les formes des trajectoires étaient sensiblement les mêmes que celles avec les scores à la CES-D non modifiés. Les proportions de sujets dans chaque groupe étaient légèrement différentes (en particulier chez les hommes) mais plus de 75 % des sujets étaient classés dans le même groupe dans les analyses de sensibilité par rapport à la modélisation initiale.

➤ Les moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe étaient supérieures à 0,70 dans chacun des 6 groupes (chez les hommes : 0,92 dans le premier groupe, 0,82 dans le deuxième et 0,88 dans le troisième groupe ; chez les femmes : 0,90 dans le premier groupe, 0,79 dans le deuxième et 0,91 dans le troisième groupe), indiquant une adéquation satisfaisante du modèle.

➤ Comme le montre les tableaux 4.3.3.A et B, l'âge à l'inclusion n'était pas différent d'un groupe à l'autre, tant chez les hommes que chez les femmes (et quelque soit la façon de considérer la variable, en classes ou en continu). Ceci indique que l'année de naissance n'influçait pas l'appartenance à une trajectoire ou à l'autre : il n'y avait pas d'effet cohorte.

4.3.3.3 Facteurs prédictifs de l'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

➤ Description et comparaison des groupes

Dix-huit variables différaient significativement d'un groupe à l'autre et ont été sélectionnées pour les modèles de régression logistique multinomiale : une chez les hommes uniquement

(séquelle d'accident vasculaire cérébral), 3 chez les femmes uniquement (niveau bas d'études, veuvage, diabète) et 14 pour les deux sexes (faibles revenus, antécédents dépressifs, antécédents psychiatriques, consommation d'antidépresseur, consommation de benzodiazépine, polimédication, cardiopathie ischémique, dyspnée, douleurs articulaires, troubles du transit intestinal, déficience visuelle, déficience auditive, dépendance, score au MMSE bas) (tableaux 4.3.3.A et B).

➤ Modèles de régression logistique multinomiale

Nous avons considéré le groupe de trajectoire la plus basse comme groupe de référence.

- Analyse bivariée

Le tableau 4.3.4 montre les résultats de l'analyse bivariée ayant permis de retenir, pour l'analyse multivariée, pour les hommes 5 variables (antécédents dépressifs, polimédication, cardiopathie ischémique, dyspnée et dépendance) ; et pour les femmes 13 variables (niveau bas d'études, faibles revenus, veuvage, antécédents dépressifs, antécédents psychiatriques, consommation d'antidépresseur, consommation de benzodiazépine, polimédication, dyspnée, douleurs articulaires, troubles du transit intestinal, déficience visuelle, dépendance).

- Analyse multivariée

- Chez les hommes :

Après ajustement sur les autres variables, l'appartenance aux deux groupes de trajectoires les plus hautes restaient associée uniquement avec les antécédents dépressifs et la dyspnée.

- Chez les femmes :

Après ajustement sur les autres variables, l'appartenance aux deux groupes de trajectoires les plus hautes restaient associée avec la consommation de benzodiazépine, la polymédication et la dyspnée. De plus, l'appartenance au groupe 2 (trajectoire « intensité croissante») était associée à un niveau bas d'études, tandis que les antécédents psychiatriques (autres que la dépression) étaient un facteur prédictif d'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante » et que le veuvage apparaissait protecteur de l'appartenance à ce groupe.

Il n'était pas retrouvé de multicollinéarité entre ces variables (tous les VIF étaient inférieurs à 1,5).

4.3.3.4 Evènements évolutifs associés aux trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

Les tableaux 4.3.3.A et B présentent les proportions, dans chaque groupe, d'hommes et femmes admis en institution, ayant développé une démence ou décédés au cours du suivi. Le tableau 4.3.5 présente, par sexe, les associations entre ces 3 évènements évolutifs et l'appartenance aux 2 trajectoires par rapport à la trajectoire la plus basse, après ajustement. A durée de suivi égale, et à âge et niveau de dépendance identiques à l'inclusion, l'entrée en institution était particulièrement associée aux trajectoires de niveau dépressif plus élevé chez les hommes et chez les femmes.

A durée de suivi égale, et à âge et fonction cognitive globale identiques à l'inclusion, le développement d'une démence était associé à l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante » chez les hommes et « d'intensité croissante » chez les femmes.

A durée de suivi égale, et à âge et état de santé identiques à l'inclusion, le décès était associé à l'appartenance aux trajectoires chez les femmes mais pas chez les hommes.

4.3.3.5 Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge

Chez les hommes, l'entrée en institution diminuait significativement les scores moyens à la CES-D dans le groupe de trajectoire « dépression persistante » uniquement (tableau 4.3.6).

Chez les femmes, l'entrée en institution n'avait pas d'effet sur les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs.

Les figures 4.3.3.A et B illustrent cette différence d'effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs, en présentant chez les hommes et chez les femmes les trajectoires estimées en l'absence d'institutionnalisation et en cas d'entrée en institution à 85 ans.

4.3.4 Discussion

4.3.4.1 Résumé des principaux résultats

- Cette étude a examiné l'évolution des symptômes dépressifs selon l'âge dans un échantillon issu de population générale âgée en utilisant une méthode d'analyse du changement fondée sur l'identification de trajectoires, avec un « schéma accéléré ». Nous avons pu modéliser l'évolution des symptômes dépressifs entre 65 et 104 ans et identifier, tant chez les hommes que chez les femmes, trois trajectoires selon le niveau d'intensité symptomatologique. Ces trajectoires révélaient une tendance générale à une augmentation des scores de dépression avec l'âge. 65 % des hommes suivaient une trajectoire très basse légèrement ascendante ; 28 % des hommes suivaient une trajectoire initialement basse mais atteignant le seuil de la CES-D après 90 ans (« dépression émergente »); 7 % des hommes suivaient une trajectoire haute croissante (« dépression persistante »). Parmi les femmes, 89 % suivaient des trajectoires basse (56 %) et moyenne (33 % - « intensité croissante ») légèrement croissantes ne dépassant le seuil de la CES-D ; 11 % suivaient une trajectoire haute stable (« dépression persistante »).
- Après ajustement sur les autres variables mesurées à l'inclusion, les antécédents de dépression et la dyspnée étaient significativement associées à l'appartenance aux deux trajectoires les plus hautes chez les hommes. Chez les femmes, l'appartenance aux deux trajectoires les plus hautes était significativement associée avec la consommation de benzodiazépine, la polymédication et la dyspnée. Les antécédents psychiatriques non dépressifs était un facteur prédictif d'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante », tandis que le veuvage semblait un facteur « protecteur » d'appartenance à ce groupe.
- L'entrée en institution était associé à l'appartenance aux trajectoires chez les hommes et chez les femmes, avec un « effet dose ». Le développement d'une démence était associé à la trajectoire de « dépression persistante » chez les hommes et d'intensité croissante chez les femmes. Le décès était associé aux trajectoires chez les femmes mais pas chez les hommes.

- L'entrée en institution n'avait pas d'effet sur les trajectoires de symptômes dépressifs chez les femmes. Chez les hommes, l'entrée en institution diminuait significativement les scores moyens à la CES-D dans le groupe de trajectoire « dépression persistante » uniquement.

4.3.4.2 Comparaison des résultats avec les données de la littérature

- Evolution des symptômes dépressifs avec l'âge

- Hétérogénéité

Environ deux-tiers des sujets (hommes et femmes) appartenaient à des trajectoires n'atteignant jamais les seuils français de score à la CES-D compatible avec un diagnostic de dépression. 7 % des hommes et 11 % des femmes avaient des scores constamment au-dessus de ces seuils. A notre connaissance une seule étude, aux Etats-Unis, a utilisé une telle méthode tenant compte de l'hétérogénéité pour étudier l'évolution des symptômes dépressifs selon l'âge chez 7240 femmes suivies pendant 20 ans entre 1986 et 2009 (Byers 2012b). Elle a identifié 4 trajectoires ascendantes : minimale (concernant 28 % des participantes), basse (54 %), croissante (15 %), et haute (3 %).

Ces résultats confirment qu'environ une personne âgée sur dix présenterait des symptômes dépressifs compatible avec un diagnostic de dépression chronique, ce qui n'est pas négligeable au regard du nombre croissant de personnes âgées et du handicap entraîné par la dépression chronique.

- Augmentation des scores de dépression avec l'âge

Notre étude montre une tendance générale à une augmentation des scores de dépression avec l'âge, notamment à partir de 75-80 ans. Ce résultat est cohérent avec ceux des études longitudinales précédentes (Yang 2007, Hsu 2009, Brault 2012, Wu 2012, Byers 2012b, Zhao 2012).

Dans notre étude cette augmentation n'était pas expliquée par une sur-représentation des items somatiques chez les plus âgés (analyse de sensibilité). Elle serait donc plutôt liée aux items reflétant une dimension « affective ». Chiao et al. (2009) ont étudié l'évolution des symptômes dépressifs selon l'âge chez 2458 adultes âgés de 60 à 69 ans, vivant à Taiwan, suivis pendant 4 ans. Ils ont modélisé les courbes de croissance de deux scores distincts issus

d'une version à 10 items de la CES-D : score d'affects négatifs (sur 24) et score d'affect positif (sur 6). Ils ont montré une augmentation significative des affects négatifs et une diminution significative des affects positifs avec l'âge.

- Différence hommes/femmes

A la lecture des figures 4.3.2 A et B, les niveaux de symptomatologie dépressive semblaient plus hauts chez les femmes par rapport aux hommes. Ceci rejoint les résultats de notre première étude et des autres études de trajectoires dans lesquelles les femmes étaient plus souvent dans les trajectoires les plus hautes (Kuchibhatla 2011, Liang 2011, Hsu 2012a).

De même, il semblait que l'augmentation des scores de dépression avec l'âge était plus précoce et plus marquée chez les hommes. L'interaction entre l'effet du temps et du sexe a été étudiée dans quelques études de courbes de croissance des symptômes dépressifs selon l'année calendaire (Taylor 2004, McDonnall 2009) et selon l'âge (Wu 2012). Elle était non significative alors que le niveau de dépression initial était toujours plus élevé chez les femmes.

Les femmes et les hommes présentaient dans notre étude des profils différents de vulnérabilité face aux trajectoires dépressives. En particulier, les hommes étaient peu affectés par les caractéristiques socio-démographiques mais plus par l'état de santé et les antécédents dépressifs. Peu d'études d'évolution des symptômes dépressifs ont exploré les différences entre les hommes et les femmes. Dans l'étude de Hsu (2012a) (4 trajectoires selon année calendaire pour les deux sexes), l'effet des pathologies chroniques et de la perte d'autonomie sur l'appartenance aux trajectoires était plus important chez les hommes. Dans l'étude de Wu et al. (2012), l'effet du sexe sur le niveau de symptomatologie dépressive devenait significatif uniquement après ajustement sur les pathologies somatiques, avec des scores plus élevés chez les femmes. Selon les auteurs, ceci s'expliquait par un effet plus important des pathologies somatiques chez les hommes, masquant l'effet du sexe sur le niveau de symptomatologie dépressive entre les hommes et les femmes quand les analyses n'étaient pas ajustées sur les pathologies somatiques.

➤ Facteurs prédictifs d'appartenance aux groupes de trajectoires dépressives

○ Niveau d'études

Le niveau d'études n'était associé à l'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs que chez les femmes et prédisait l'appartenance à la trajectoire d'intensité croissante. Dans l'étude de Byers et al. (2012b), les femmes suivant la trajectoire la plus haute avaient un nombre d'années d'études plus bas.

○ Veuvage

Le veuvage avait un effet « protecteur » contre l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante » uniquement chez les femmes. Ceci rejoint les résultats de notre première étude. Dans l'étude de Byers et al. (2012b), la variable « mariage » n'était pas significative.

○ Antécédents psychiatriques (dépressifs et autres), et consommation de psychotrope

Les antécédents dépressifs étaient prédictifs d'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs chez les hommes, tandis que les autres antécédents psychiatriques et la consommation de benzodiazépine étaient des facteurs prédictifs chez les femmes. Nous n'avons pas d'élément de comparaison dans la littérature. Ceci pourrait être le reflet des différences de manifestations de la dépression chez les hommes et chez les femmes. La comorbidité entre dépression et anxiété a été plusieurs fois montrée (Braam 2014), en particulier chez les femmes (Byers 2010, Djernes 2006).

La consommation d'antidépresseur n'était plus un facteur prédictif significatif après ajustement sur le score à la CES-D à l'inclusion chez les hommes et les autres variables chez les femmes. Dans l'étude Byers et al. (2012b), la consommation d'antidépresseur était d'autant plus fréquente que les sujets appartenaient à un groupe de trajectoire d'évolution de symptômes dépressif de niveau plus élevé. En raison des faibles effectifs, cette variable n'a pas été utilisée pour l'analyse multivariée. Cependant, les auteurs retrouvaient que cet « effet-dose » était également présent quand on considérait la consommation d'antidépresseur quelque soit le moment au cours du suivi.

- Etat de santé physique

La dépendance et les pathologies somatiques étaient des facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires les plus hautes chez les hommes et chez les femmes. En particulier la dyspnée restait fortement associée aux trajectoires, même après ajustement sur les autres covariables. Bien que l'association entre dyspnée et dépression ait déjà été montrée dans quelques études, aucune n'a exploré l'effet de la dyspnée sur les trajectoires dépressives.

➤ Evènements évolutifs et effet de l'entrée en institution

Aucune étude à notre connaissance n'a exploré l'association entre trajectoires de symptômes dépressifs et la survenue de ces trois évènements.

4.3.4.3 Limites et points forts de l'étude

Les limites principales de cette étude rejoignent les limites méthodologiques communes aux trois études. Celles-ci sont développées dans la discussion générale et concernent les limites et biais liés à l'attrition et les données manquantes, à la mesure des variables et au choix du modèle.

Notre étude confirme et complète les résultats de la seule étude publiée à ce jour à notre connaissance sur les trajectoires de symptômes dépressifs avec l'âge. Elle permet en particulier d'explorer les différences entre les hommes et les femmes, ainsi qu'un grand nombre de facteurs prédictifs.

En résumé :

- Dans cette étude, les objectifs étaient d'identifier les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs avec l'âge chez des hommes et femmes de plus de 65 ans représentatifs de la population générale âgée française, et de déterminer les facteurs associés à ces trajectoires : facteurs prédictifs, mesurés à l'inclusion ; événements évolutifs mesurés au cours du suivi (entrée en institution, démence et décès) ; mais aussi effet de l'entrée en institution sur ces trajectoires.
- Trois trajectoires de symptômes dépressifs entre 65 et 104 ans ont été identifiées tant chez les hommes que chez les femmes.
- Nous avons retrouvé une tendance générale à l'augmentation des scores dépressifs avec l'âge, en particulier chez les hommes.
- Une personne sur dix suivait une trajectoire haute compatible avec un diagnostic de dépression chronique.
- Chez les hommes : pas d'effet des caractéristiques socio-démographiques, mais plutôt de la santé physique (en particulier la dyspnée) et des antécédents dépressifs
- Chez les femmes : effet de l'état de santé (en particulier la dyspnée) mais aussi des antécédents psychiatriques et de la consommation de benzodiazépine ; effet protecteur du veuvage pour l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante ».
- D'autant plus d'entrée en institution dans les trajectoires de niveau de symptomatologie dépressive plus élevé dans les deux sexes ; décès associé aux trajectoires de symptômes dépressifs chez les femmes mais pas chez les hommes ; développement d'une démence associé à l'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante » chez les hommes et d'intensité croissante chez les femmes.
- L'entrée en institution n'avait pas d'effet sur les trajectoires de symptômes dépressifs chez les femmes mais, chez les hommes, diminuait significativement les scores moyens à la CES-D dans le groupe de trajectoire « dépression persistante ».

Une partie des résultats de cette étude a été publiée dans l'International Journal of Geriatric Psychiatry sous le titre « Aging and trajectories of depressive symptoms in community-dwelling men and women », Montagnier D, Dartigues J-F, Rouillon F, Pérès K, Falissard B, Onen F. 2013. Published online doi: 10.1002/gps.4054 (Annexe 3).

Tableaux et figures de l'étude 2

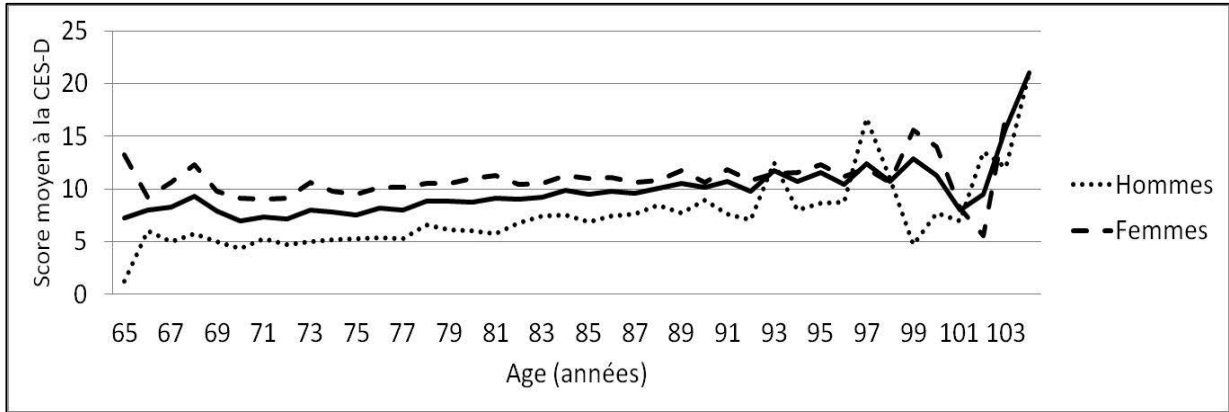


Figure 4.3.1. Evolution des scores moyens à la CES-D en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 4.3.2.A. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle (hommes).

Nombre de trajectoires	Formes des trajectoires *	BIC	Effectif minimum	Moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe
2	21	-13830,39	19 %	> 0,90
3	222	-13703,67	7 %	> 0,82
4	2110	-13640,62	1,5 %	> 0,75
5	11210	-13621,62	1,6 %	> 0,66
6	111110	-13606,35	1,3 %	> 0,01

* 0 : constante ; 1 : linéaire ; 2 : quadratique.

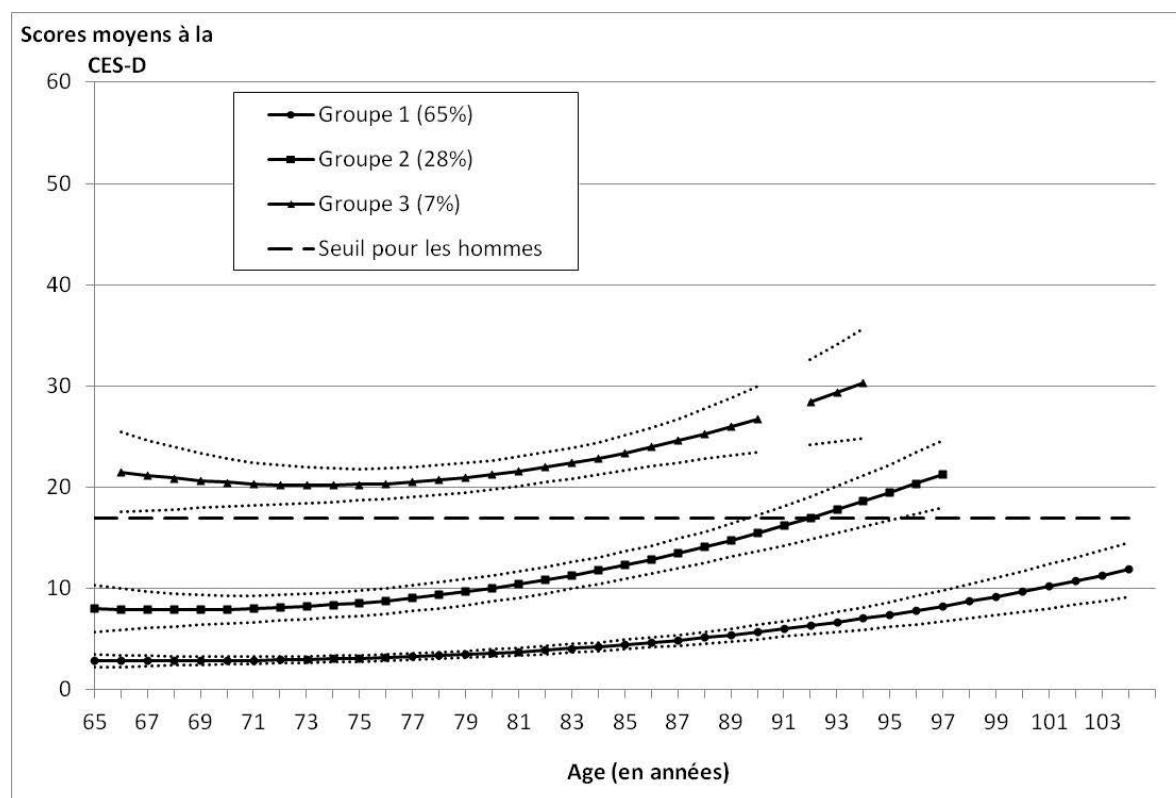


Figure 4.3.2.A. Evolution des symptômes dépressifs selon l'âge : modèle à 3 trajectoires chez les hommes (traits pleins : trajectoires estimées selon les paramètres du modèle ; pointillés : intervalle de confiance à 95 % ; entre parenthèses : proportions de sujets appartenant à chaque groupe).

Tableau 4.3.2.B. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle (femmes).

Nombre de trajectoires	Formes des trajectoires *	BIC	Effectif minimum	Moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe
2	21	-24641,03	25 %	> 0,89
3	220	-24447,99	11 %	> 0,79
4	2100	-24399,18	1,6 %	> 0,78
5	21100	-22958,89	1,2 %	> 0,68
6	121110	-24347,35	1,5 %	> 0,64

* 0 : constante ; 1 : linéaire ; 2 : quadratique.

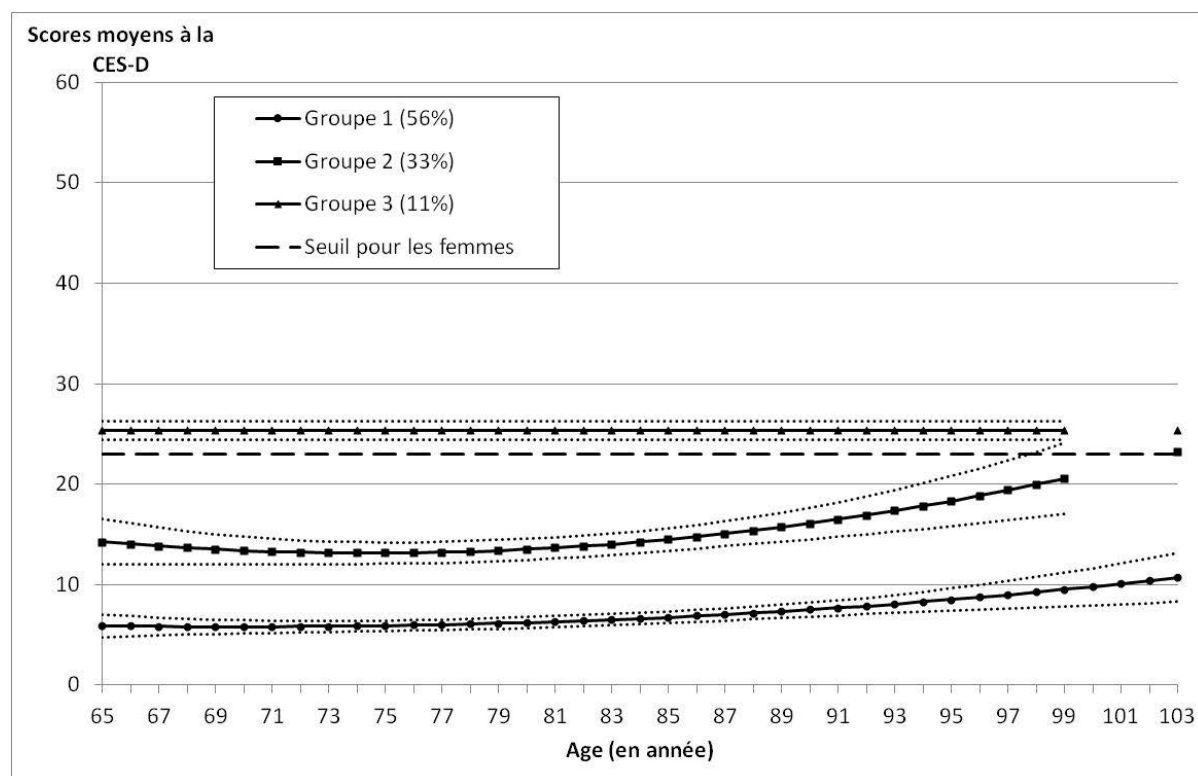


Tableau 4.3.3.A. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires (hommes).

	Groupe 1 : Jamais déprimés	Groupe 2 : « Dépression émergente »	Groupe 3 : « Dépression persistante »	Test global
N (%)	697 (65,8)	292 (27,6)	70 (6,6)	
Facteurs prédictifs (mesurés à l'inclusion)				
Caractéristiques socio-démographiques				
Age à l'inclusion,				
65-69	32,3	30,8	24,3	0,14
70-74	25,1	29,5	24,3	
75-79	24,8	22,6	38,6	
80 et plus	17,8	17,1	12,9	
moyenne (et)	73,8 (6,0)	73,4 (5,5)	74,7 (5,3)	0,24
Niveau d'études ≤ CEP, %	71,3	73,6	84,3	0,06
Milieu de vie rural, %	38,2	34,6	47,1	0,14
Faibles revenus, %	37,2	40,1	60,0	9.10 ⁻⁴
Seul à domicile, %	12,4	12,3	17,1	0,51
Veuvage, %	11,8	9,3	10,0	0,50
Pas de vie de couple, %	3,4	4,5	7,1	0,26 F
Données cliniques				
Antécédents dépressifs, %	4,8	21,6	27,1	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques, %	1,3	5,5	5,7	2.10 ⁻⁴ F
Consommation d'antidépresseur, %	1,2	5,2	12,9	<10 ⁻⁴ F
Consommation de benzodiazépine, %	13,2	27,0	38,6	<10 ⁻⁴
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5), %	21,4	34,6	54,3	<10 ⁻⁴
Consommation quotidienne d'alcool, %	80,3	79,8	74,3	0,49
Consommation de tabac, %	16,7	17,5	12,9	0,65
Hypertension artérielle, %	83,6	81,9	82,9	0,80
Diabète, %	8,2	11,6	14,3	0,09
Hypercholestérolémie, %	14,2	11,0	11,4	0,38
Obésité, %	8,3	12,4	11,4	0,12
Cardiopathie ischémique, %	20,2	28,1	42,0	<10 ⁻⁴
Séquelles d'AVC, %	4,6	7,2	12,9	0,01 F
Dyspnée, %	12,3	26,2	55,7	<10 ⁻⁴
Douleurs articulaires, %	55,0	66,3	68,6	0,001
Troubles du transit intestinal, %	19,6	31,9	40,0	<10 ⁻⁴
Déficiences visuelle, %	6,5	14,0	30,0	<10 ⁻⁴
Déficiences auditives, %	36,8	42,5	55,7	0,005
Dépendance, %	49,8	67,6	92,9	<10 ⁻⁴
Score au MMSE,				
moyenne (et)	26,9 (2,8)	26,4 (2,8)	26,0 (2,6)	0,002
Bas*, %	45,2	54,5	70,0	<10 ⁻⁴
Démence, %	0,4	0,3	0,0	-
Evènements évolutifs				
Entrée en institution, %	8,5	12,3	17,1	0,02
Démence, %	19,3	21,9	28,6	0,16
Décès, %	77,9	86,0	92,9	4.10 ⁻⁴

* < médiane chez les hommes=28 ; F : test exact de Fisher ; et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 4.3.3.B. Caractéristiques associées aux groupes de trajectoires (femmes).

	Groupe 1 : Jamais déprimées	Groupe 2 : Intensité croissante	Groupe 3 : « Dépression persistante »	Test global
N (%)	863 (56,4)	509 (33,3)	159 (10,4)	
Facteurs prédictifs (mesurés à l'inclusion)				
Caractéristiques socio-démographiques				
Age à l'inclusion,				
65-69	30,0	29,1	23,9	0,59
70-74	20,6	21,8	25,2	
75-79	25,0	25,9	29,6	
80 et plus	24,4	23,2	21,4	
moyenne (et)	74,9 (6,8)	74,7 (6,2)	75,1 (6,1)	0,70
Niveau d'études ≤ CEP, %	75,7	84,9	83,7	<10 ⁻⁴
Milieu de vie rural, %	34,1	35,6	40,3	0,32
Faibles revenus, %	51,7	57,9	61,0	0,02
Seul à domicile, %	44,0	45,1	40,9	0,65
Veuvage, %	49,6	52,7	39,6	0,02
Pas de vie de couple, %	6,3	3,9	6,3	0,17
Données cliniques				
Antécédents dépressifs, %	17,3	33,4	49,7	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques, %	3,3	7,5	15,7	<10 ⁻⁴
Consommation d'antidépresseur, %	3,5	8,7	14,7	<10 ⁻⁴
Consommation de benzodiazépine, %	26,9	44,9	59,9	<10 ⁻⁴
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5), %	21,8	36,9	47,8	<10 ⁻⁴
Consommation quotidienne d'alcool, %	42,5	42,9	35,9	0,26
Consommation de tabac, %	4,6	3,6	3,8	0,60
Hypertension artérielle, %	82,1	86,3	86,2	0,10
Diabète, %	5,0	8,3	12,0	0,002
Hypercholestérolémie, %	17,4	20,6	22,4	0,18
Obésité, %	7,7	9,4	7,1	0,51
Cardiopathie ischémique, %	14,1	21,8	28,9	<10 ⁻⁴
Séquelles d'AVC, %	3,0	5,1	5,0	0,12
Dyspnée, %	17,1	30,4	48,1	<10 ⁻⁴
Douleurs articulaires, %	69,4	81,3	84,3	<10 ⁻⁴
Troubles du transit intestinal, %	26,1	44,1	54,7	<10 ⁻⁴
Déficience visuelle, %	11,3	20,9	32,7	<10 ⁻⁴
Déficience auditive, %	23,8	33,3	36,5	<10 ⁻⁴
Dépendance, %	74,9	86,3	91,7	<10 ⁻⁴
Score au MMSE,				
moyenne (et)	26,3 (3,1)	25,5 (3,4)	24,5 (3,6)	<10 ⁻⁴
Bas*, %	41,8	52,3	64,8	<10 ⁻⁴
Démence, %	0,7	1,2	1,3	0,48 F
Evènements évolutifs				
Entrée en institution, %	19,2	29,7	39,0	<10 ⁻⁴
Démence, %	31,4	41,9	37,7	4.10 ⁻⁴
Décès, %	67,0	75,1	83,7	<10 ⁻⁴

*< médiane chez les hommes=27 ; F : test exact de Fisher ; et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 4.3.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de CES-D selon l'âge (analyses bi et multivariée, ajustées sur le score à la CES-D à l'inclusion ; groupe de référence = groupe 1). Rapport de cote (intervalle de confiance à 95 %) ; * p<0,05 ; **p<10⁻⁴ ; - : variables non retenues pour l'analyse multivariée ; x : variables éliminées du modèle final.

	HOMMES				FEMMES			
	Analyse bivariée		Analyse multivariée (n=1024)		Analyse bivariée		Analyse multivariée (n=1479)	
	« Dépression émergente »	« Dépression persistante »	« Dépression émergente »	« Dépression persistante »	Intensité croissante	« Dépression persistante »	Intensité croissante	« Dépression persistante »
Score à la CES-D à l'inclusion			**	**			**	**
Caractéristiques socio-démographiques								
Niveau d'études ≤ CEP	-	-	-	-	1,6 [*] (1,2-2,3)	1,3 (0,7-2,4)	1,5 [*] (1,1-2,1)	1,0 (0,5-1,9)
Faibles revenus	0,8 (0,5-1,1)	1,1 (0,5-2,0)	-	-	1,3 [*] (1,0-1,7)	1,6 [*] (1,0-2,6)	x	x
Veuvage	-	-	-	-	1,0 (0,7-1,3)	0,5 [*] (0,3-0,9)	0,8 (0,6-1,1)	0,4 ^{**} (0,3-0,7)
Données cliniques								
Antécédents dépressifs	3,5 ^{**} (2,1-5,8)	2,5 [*] (1,1-6,0)	3,7 ^{**} (2,1-6,2)	2,7 [*] (1,1-6,7)	1,5 [*] (1,1-2,1)	1,7 [*] (1,1-2,8)	x	x
Antécédents psychiatriques	2,1 (0,8-5,9)	1,6 (0,3-7,4)	-	-	1,9 [*] (1,1-3,5)	4,4 ^{**} (2,0-9,8)	1,8 (0,9-3,3)	4,1 ^{**} (1,8-9,5)
Consommation d'antidépresseur	2,6 (0,9-7,2)	4,0 (1,0-16,0)	-	-	2,3 [*] (1,3-4,1)	3,0 [*] (1,3-6,7)	x	x
Consommation de benzodiazépine	1,2 (0,8-1,8)	1,1 (0,5-2,1)	-	-	1,7 ^{**} (1,3-2,2)	2,2 [*] (1,4-3,5)	1,5 [*] (1,1-2,0)	1,7 [*] (1,1-2,9)
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5)	1,3 (0,9-1,8)	2,0 [*] (1,0-3,8)	x	x	1,6 [*] (1,2-2,1)	2,3 ^{**} (1,4-3,7)	1,4 [*] (1,1-1,8)	2,0 [*] (1,2-3,3)
Diabète	-	-	-	-	1,5 (0,9-2,5)	2,1 (0,9-4,6)	-	-
Cardiopathie ischémique	1,2 (0,8-1,7)	2,3 [*] (1,1-4,5)	x	x	1,2 (0,9-1,7)	1,7 (1,0-2,9)	-	-
Séquelles d'AVC	1,4 (0,7-2,8)	1,6 (0,5-5,2)	-	-	-	-	-	-
Dyspnée	1,7 [*] (1,1-2,6)	6,0 ^{**} (3,0-12,2)	1,6 [*] (1,1-2,5)	5,5 ^{**} (2,7-11,3)	1,6 [*] (1,2-2,2)	2,9 ^{**} (1,8-4,9)	1,5 [*] (1,1-2,1)	2,8 ^{**} (1,6-4,7)
Douleurs articulaires	1,3 (0,9-1,9)	1,1 (0,6-2,2)	-	-	1,5 [*] (1,1-2,0)	1,6 (0,9-2,9)	x	x
Troubles du transit intestinal	1,3 (0,9-1,9)	1,2 (0,6-2,4)	-	-	1,4 [*] (1,1-1,9)	1,7 [*] (1,1-2,8)	x	x
Déficiência visuelle	1,5 (0,8-2,7)	1,5 (0,6-3,8)	-	-	1,4 (1,0-2,1)	2,1 (1,2-3,7)	x	x
Déficiência auditive	1,0 (0,7-1,4)	1,0 (0,5-1,9)	-	-	1,2 (0,9-1,7)	1,1 (0,7-1,8)	-	-
Dépendance	1,2 (0,9-1,7)	5,1 [*] (1,8-14, 2)	x	x	1,6 [*] (1,1-2,3)	2,2 [*] (1,1-4,7)	x	x
MMSE bas (<médiane = 28 chez les hommes et 27 chez les femmes)	1,0 (0,7-1,4)	1,3 (0,6-2,5)			1,1 (0,9-1,5)	1,4 (0,9-2,3)		

Tableau 4.3.5. Evènements évolutifs associés aux groupes de trajectoires.

	Entrée en institution ^a		Démence ^b		Décès ^c	
	RC	IC ₉₅	RC	IC ₉₅	RC	IC ₉₅
Hommes						
Groupe 1 (référence) : Jamais déprimés	1,0		1,0		1,0	
Groupe 2 : « Dépression émergente »	2,1 *	1,3-3,4	1,3	0,9-1,8	1,7	0,9-2,9
Groupe 3 : « Dépression persistante »	3,4 *	1,6-7,2	1,9 *	1,1-3,6	2,3	0,7-7,9
Femmes						
Groupe 1 (référence) : Jamais déprimés	1,0		1,0		1,0	
Groupe 2 : Intensité croissante	2,1 **	1,6-2,8	1,7 **	1,3-2,2	1,7*	1,2-2,5
Groupe 3 : « Dépression persistante »	3,3 **	2,2-4,9	1,3	0,9-1,9	2,7*	1,5-4,9

^a ajusté sur la durée du suivi, l'âge et la dépendance à l'inclusion

^b ajusté sur la durée du suivi, l'âge et les score MMSE à l'inclusion

^c ajusté sur la durée du suivi, l'âge et le nombre de médicaments à l'inclusion

RC: rapport de cotes; IC₉₅: intervalle de confiance à 95 % ; * p<0,05 ; **p<10⁻⁴

Tableau 4.3.6. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge.

	Paramètre estimé	Ecart type	p
Hommes			
Groupe 1 : Jamais déprimés	-0,29	0,84	0,73
Groupe 2 : « Dépression émergente »	4,54	1,81	0,01
Groupe 3 : « Dépression persistante »	-14,29	1,77	<10 ⁻⁴
Femmes			
Groupe 1 : Jamais déprimés	1,00	0,76	0,19
Groupe 2 : Intensité croissante	-2,41	1,29	0,06
Groupe 3 : « Dépression persistante »	-2,84	1,58	0,07

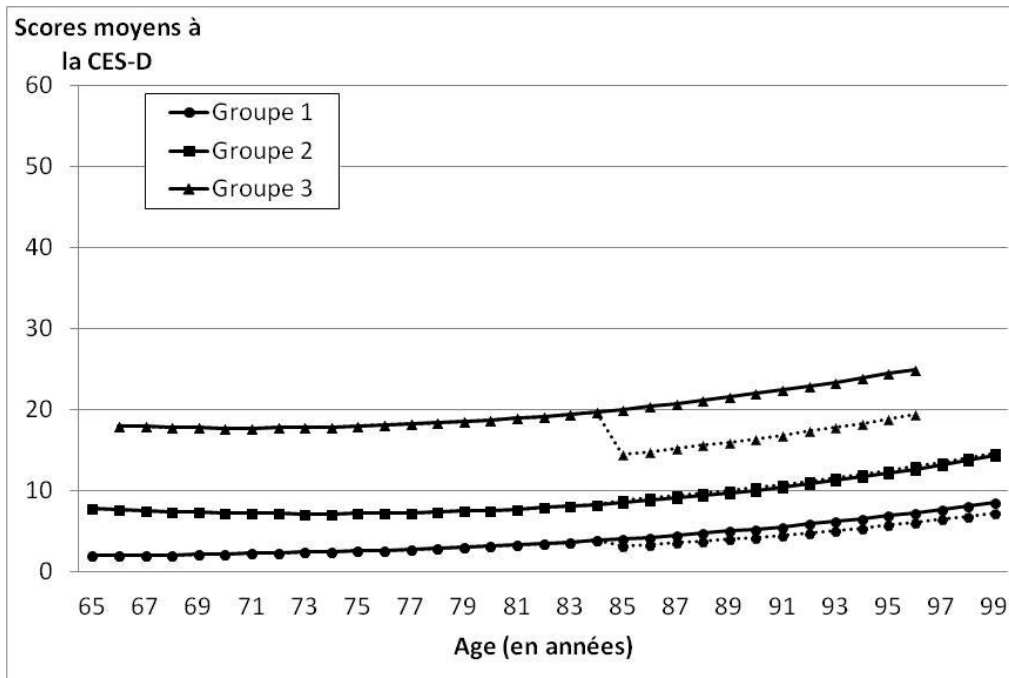


Figure 4.3.3.A. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge (hommes) (traits pleins : trajectoires estimées sans entrée en institution ; pointillés : trajectoires estimées si entrée en institution à 85 ans).

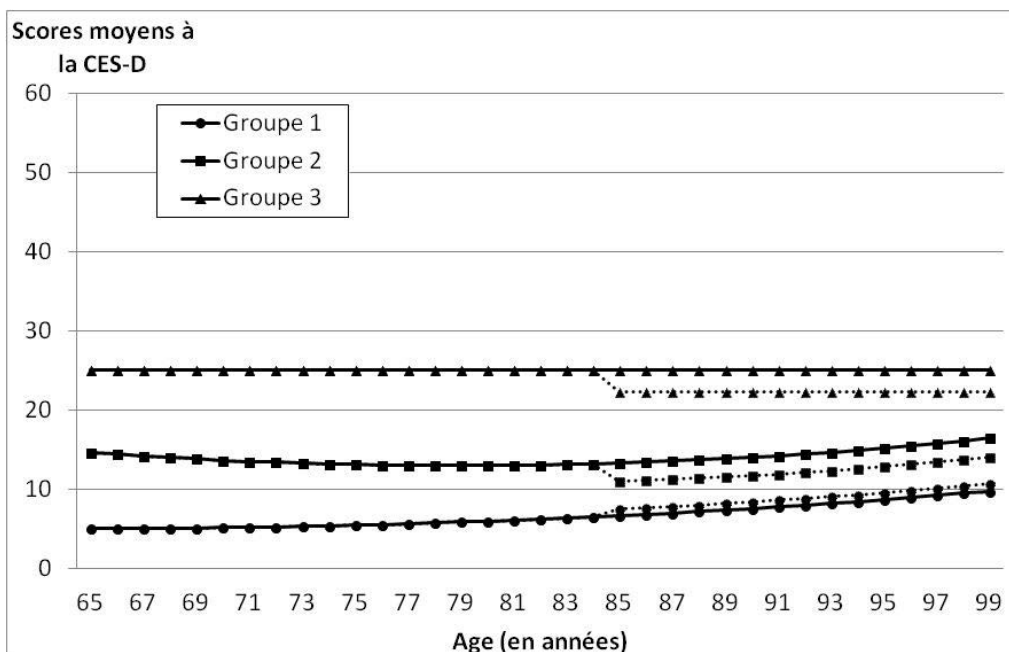


Figure 4.3.3.B. Effet de l'entrée en institution sur les trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge (femmes) (traits pleins : trajectoires estimées sans entrée en institution ; pointillés : trajectoires estimées si entrée en institution à 85 ans).

4.4 Etude 3 : Inter-relations entre trajectoires de symptômes dépressifs et trajectoires de consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008

4.4.1 Etats des lieux et objectifs

Les antidépresseurs constituent le traitement médicamenteux principal de la dépression. Chez les personnes âgées, ces médicaments ont montré une efficacité supérieure à celle du placebo (Salzman 2002, Alexopoulos 2011, Rajji 2008, Roose 2005, Kok 2012, Tedeschini 2011) et comparable à celle observée chez les adultes jeunes (Salzman 2002). Compte tenu de leur meilleure tolérance et d'une efficacité similaire par rapport aux autres antidépresseurs, notamment tricycliques (ADT), les antidépresseurs de nouvelle génération tels que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline (IRSNa) constituent désormais les molécules de référence pour le traitement des personnes âgées déprimées (Alexopoulos 2001, Alexopoulos 2011, Diniz 2011, Roose 2005).

Leur mise sur le marché à la fin des années 1980 a été suivie d'une augmentation de la prévalence de la consommation d'antidépresseur (Donoghue 1996, Lawrenson 2000, Brugha 2004, Moore 2009), décrite également chez les sujets âgés (Ganguli 1997, Wilson 1999, Blazer 2000, Mamdani 2000, Lernfelt 2003, Sambamoorthi 2003, Montagnier 2006, Sonnenberg 2008, Soudry 2008, Zhang 2010, Barry 2012) (tableau 4.4.1). Quelques-unes de ces études ont rapporté l'évolution parallèle de la symptomatologie dépressive (prévalence ou moyenne) (Sambamoorthi 2003, Montagnier 2006, Sonnenberg 2008).

Dans les premières analyses présentées dans ce travail, la consommation d'antidépresseur à l'inclusion semblait moins associée avec les trajectoires d'évolution des symptômes dépressifs qu'avec le score à la CES-D à l'inclusion, avec des scores plus élevés chez les consommateurs d'antidépresseur.

Qu'en est-il de la consommation d'antidépresseur au cours du suivi ? Il est raisonnable de penser qu'en population générale âgée, nous retrouvons également une hétérogénéité de profils d'évolution de la consommation d'antidépresseur. Notre troisième étude a visé à le

vérifier et à explorer l'association entre ces profils d'évolution de la consommation d'antidépresseur et les trajectoires de symptômes dépressifs.

Les **objectifs** de cette troisième étude étaient :

- (1) d'identifier les trajectoires évolutives de consommation d'antidépresseur chez des sujets français âgés de 65 ans et plus suivis entre 1988 et 2008
- (2) de caractériser les sujets appartenant à ces groupes de trajectoires
- (2) d'explorer les inter-relations entre trajectoires de symptômes dépressifs et trajectoires de consommation d'antidépresseur.

Tableau 4.4.1. Etudes de l'évolution de la prévalence de la consommation d'antidépresseur chez les sujets âgés.

	Pays	N	Age	Période de suivi	Prévalence de la consommation d'antidépresseur
Etudes de cohortes réalisées en population générale					
Ganguli 1997	Etats-Unis	1681	65+	1987-1996	2,3 → 4,3 %
Wilson 1999	Royaume-Uni		65+	1989-1993	3,8 → 4,3 %
Blazer 2000	Etats-Unis	4162	65+	1986-1997	3,8 → 11 %
Lernfelt 2003	Suède	4870	70+	1985-1996	H : 2 → 7 % F : 6 → 8 %
Montagnier 2006	France	3637	65+	1988-1988	5,2 → 11,9 %
Sonnenberg 2008	Pays-Bas	1847	55-85	1992-2001	2 → 6 %
Soudry 2008	France	8061	65+	1999-2003	7 → 9,9 %
Zhang 2010	Australie	2087	65+	1992-2004	6,5 → 10,9 %
Barry 2012	Etats-Unis	754	70+	1998-2007	3,5 → 15 %
Etudes réalisées sur des bases de données médico-administratives					
Mamdani 2000	Canada	1,4 millions	65+	1993-1997	9,3 → 11,5 %
Sambamoorthi 2003	Etats-Unis	209	65+	1992-1997	7,3 → 11,2 %
Crystal 2003	Etats-Unis	20966	65+	1992-1998	7,3 → 12,5 %

4.4.2 Méthodes

Pour cette étude, nous avons appliqué la méthode suivante :

- 1) Description de l'évolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008, de façon générale et en fonction du type d'antidépresseur (classique/nouvelle génération)
- 2) Identification des trajectoires de consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008 à l'aide du GBTM, en considérant le temps calendaire (en années à partir de l'inclusion) comme variable « temps » : nous avons identifié 3 groupes
- 3) Description des groupes ainsi identifiés : caractéristiques à l'inclusion (sexe, âge, niveau d'études, milieu rural ou urbain, niveau socio-économique, solitude, veuvage, score à la CES-D, antécédent de dépression, d'autres troubles psychiatriques, consommation de benzodiazépine, polymédication, dépendance, statut cognitif, c'est-à-dire score au MMSE et diagnostic de démence) et proportion à chaque temps de suivi de chacun des deux types d'antidépresseur consommé
- 4) Détermination des facteurs prédictifs de l'appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur (régression logistique multinomiale)

Nous avons procédé en 3 temps : a) sélection des variables différant significativement d'un groupe à l'autre (seuil de significativité fixé à $p < 0,05$) ; b) analyses bivariées pour les variables sélectionnées avec ajustement sur la consommation d'antidépresseur permettant d'identifier les facteurs prédictifs candidats pour l'analyse multivariée (seuil de significativité fixé à $p < 0,05$) ; c) construction du modèle multivarié final grâce à une sélection des facteurs pas à pas descendante en ne retenant que les facteurs contribuant significativement au modèle avec un seuil de 0,05.

- 5) Etude des inter-relations entre trajectoires de consommation d'antidépresseur et trajectoires de symptômes dépressifs
 - a) modélisation conjointe par le GBTM des trajectoires à la fois de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs. Ceci a permis

de fournir la probabilité d'appartenir aux 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur en fonction de l'appartenance aux 5 trajectoires de symptômes dépressifs, ainsi que la probabilité d'appartenir à la fois à l'une des 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur et à l'une des 5 trajectoires de symptômes dépressifs. Cette dernière a permis de définir 15 sous-groupes de sujets.

- b) regroupement de ces sous-groupes en sous-groupes « fonctionnels » correspondant à des situations cliniques rencontrées en pratique et description de ces sous-groupes « fonctionnels » au regard des mêmes variables.

4.4.3 Résultats

4.4.3.1 Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008

Les figures 4.4.1 et 4.4.1bis illustrent l'évolution de la prévalence de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008. Celle-ci augmentait de 5 à 23 %, essentiellement lié à l'augmentation de la consommation des antidépresseurs de nouvelle génération. La part de ces antidépresseurs de nouvelle génération augmentait de 19 % en 1988 à 76 % en 2008 (avec un pic à 92 % en 2003).

4.4.3.2 Identifications des trajectoires de consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008

Le meilleur modèle satisfaisant nos critères (tableau 4.4.2) comprenait 3 groupes : un groupe dans lequel la probabilité de consommer un antidépresseur était proche de zéro tout au long du suivi et qui comprenait 81 % des participants (groupe nommé « jamais de consommation ») ; un groupe dans lequel la probabilité de consommer un antidépresseur partait de zéro et augmentait au cours du temps (11,5 % - « nouveaux consommateurs ») ; et un groupe dans lequel la probabilité de consommer un antidépresseur était élevée dès l'inclusion et se maintenait élevée au cours du temps (7,5 % - « consommateurs chroniques ») (figure 4.4.2).

Les moyennes des probabilités individuelles d'appartenir aux groupes étaient de 0,87 pour le premier groupe, de 0,85 pour le deuxième groupe et de 0,77 pour le troisième groupe. L'adéquation du modèle était satisfaisante.

4.4.3.3 Description des groupes de trajectoires de consommation d'antidépresseur et facteur prédictifs de l'appartenance aux trajectoires

Dans le groupe des « nouveaux consommateurs », la majorité des antidépresseurs consommés étaient des antidépresseurs de nouvelle génération (à partir de 1996, plus de 3 antidépresseurs consommés sur 4 étaient des antidépresseurs de nouvelle génération avec un pic en 2003 à 97 % puis une légère diminution de la part de ces antidépresseurs jusqu'à 78 % en 2008). Dans le groupe des « consommateurs chroniques », la part des antidépresseurs de nouvelle génération augmentait avec le temps (de 18 % en 1988 à 65 % en 2008 – pic à 79 % en 2003) au détriment de celle des antidépresseurs classiques (figures 4.4.3.A, B, C).

Parmi les caractéristiques étudiées, sept différaient significativement d'un groupe à l'autre : le sexe, l'âge, le niveau d'études, les antécédents dépressifs, les autres antécédents psychiatriques, la consommation de benzodiazépine, la polymédication, la dépendance et le score au MMSE (tableau 4.4.3).

Après ajustement sur la consommation d'antidépresseur puis les autres covariables, seuls le sexe féminin, les antécédents dépressifs et psychiatriques, la polymédication et la dépendance restaient des facteurs prédictifs significatifs d'appartenance aux trajectoires par rapport à la trajectoire « jamais de consommation » (trajectoire de référence) (tableau 4.4.4).

Le sexe féminin était fortement prédictif d'appartenance au groupe des « nouveaux consommateurs ». Le mauvais état de santé (polymédication et dépendance) à l'inclusion était prédictif d'appartenance au groupe des « consommateurs chroniques ». Les antécédents dépressifs et psychiatriques prédisaient l'appartenance aux deux trajectoires, avec une association plus forte avec la trajectoire de « consommation chronique ».

4.4.3.4 Trajectoires jointes de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs entre 1988 et 2008

D'après le GBTM, les trajectoires de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs étaient significativement associées ($p < 0,001$).

➤ Appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur en fonction de l'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs

La figure 4.4.4 présente les probabilités d'appartenir aux 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur en fonction de l'appartenance aux 5 trajectoires de symptômes dépressifs. Parmi les sujets suivant la trajectoire de symptômes dépressifs très basse, 92 % ne consommaient pas d'antidépresseur au cours du suivi. Cette situation peut être assimilée à l'absence totale de trouble dépressif chez ces sujets au cours du suivi. Parmi les 8 % restant, 7 % étaient des nouveaux consommateurs d'antidépresseur : s'ils sont restés dans la trajectoire très basse c'est que soit l'antidépresseur a constitué un traitement efficace d'un trouble dépressif émergent, soit il a constitué une prescription inutile ou pour une autre indication. 1 % étaient des consommateurs chroniques : on peut supposer que c'est le maintien d'un traitement efficace qui leur a permis d'avoir constamment des scores de dépression très bas.

Si l'on suit le même raisonnement, le groupe suivant la trajectoire basse comportait un peu moins de sujets totalement indemnes de trouble dépressif (67 %), et une plus large proportion de sujets ayant présenté un trouble dépressif incident ou ancien mais efficacement traité par antidépresseur.

Parmi les sujets ayant des scores de dépression croissant (« dépression émergente »), 37 % ne consommaient jamais d'antidépresseur ; ces sujets pouvaient être considérés comme présentant un trouble dépressif mais non traités (par antidépresseur). 13 % étaient dans le groupe des consommateurs chroniques d'antidépresseur ; on peut supposer un échappement au traitement. La moitié appartenait au groupe des nouveaux consommateurs ; leur trajectoire restant constamment croissante au cours du suivi, on peut faire l'hypothèse de l'inefficacité de ce traitement.

Les sujets de la trajectoire initialement décroissante (en U large) étaient pour moitié des non consommateurs d'antidépresseur (probable trouble dépressif modéré s'étant amélioré

sans antidépresseur ?) et pour moitié des consommateurs nouveaux ou chroniques (possiblement ayant présenté un trouble dépressif efficacement traité).

Enfin, 25 % des sujets dans la trajectoire de « dépression persistante » ne consommaient jamais d'antidépresseur (trouble dépressif non traité) ; 35 % suivaient cette trajectoire malgré une consommation chronique d'antidépresseur ; et 40 % malgré l'initiation d'un traitement antidépresseur au cours du suivi (probables traitement inefficace).

➤ Définition des sous-groupes de trajectoires de symptômes dépressifs et de consommation d'antidépresseur

Les effectifs et proportions de sujets assignés à chacun des 15 sous-groupes selon leur probabilité d'appartenir aux trajectoires de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs sont présentés dans le (tableau 4.4.5).

Nous les avons regroupés en 4 sous-groupes « fonctionnels » correspondant aux situations cliniques rencontrées en pratique et ébauchées ci-dessus :

- « absence de trouble dépressif » : 1645 sujets (63,5 % de notre échantillon total)
- « trouble dépressif non traité » : 376 sujets (14,5 % de notre échantillon total, et 39,8 % des « troubles dépressifs ») (mais dont 61 % se seraient améliorés sans – trajectoire initialement décroissante).
- « traitement efficace » : 366 sujets (14 % de l'échantillon total, et 38,7 % des « troubles dépressifs »)
- « traitement inefficace » : 203 (8 % de notre échantillon total, et 21,5 % des « troubles dépressifs »). Ils représentaient 35,7 % des sujets consommateurs d'antidépresseur au cours du suivi (nouveaux ou chroniques).

➤ Description et comparaison des sous-groupes « fonctionnels »

Le sous-groupe des individus « non traités » pour leur symptomatologie dépressive était caractérisé par un âge plus élevé, un moins bon niveau d'études, une plus grande fréquence de la solitude et du veuvage, ainsi que la polymédication, la dépendance, et l'altération cognitive (tableau 4.4.6).

Le sous-groupe des individus « traités sans efficacité » était caractérisé par un âge plus élevé, un niveau socio-économique plus bas, l'existence d'antécédents dépressifs et psychiatriques, la consommation de benzodiazépine, et la polymédication (tableau 4.4.6).

De plus, les taux de décès étaient de 83 % dans ces deux groupes, significativement plus élevés que les taux de décès des groupes « absence de trouble dépressif » (73 %) et « traitement efficace » (72 %). Les proportions d'antidépresseur classique et de nouvelle génération n'étaient pas significativement différentes entre les groupes « traitement efficace » et « traitement non efficace ».

4.4.4 Discussion

4.4.4.1 Résumé des principaux résultats

- Cette étude a identifié 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur dans un échantillon représentatif de sujets âgés français suivi de 1988 à 2008 : une trajectoire caractérisée par des probabilités quasi nulle de consommer un antidépresseur tout au long du suivi (81 % des sujets - « jamais de consommation ») ; une trajectoire caractérisée par une probabilité croissante de consommer un antidépresseur (11,5 % - « nouveaux consommateurs ») ; et une trajectoire caractérisée par une probabilité constamment supérieure à 50 % de consommer un antidépresseur (7,5 % - « consommateurs chroniques »)
- L'augmentation de la consommation d'antidépresseur était essentiellement liée à l'augmentation de la consommation de molécules de nouvelle génération.
- Le sexe féminin était fortement prédictif d'appartenance à la trajectoire des « nouveaux consommateurs ». Le mauvais état de santé (polymédication et dépendance) à l'inclusion était prédictif d'appartenance à la trajectoire des « consommateurs chroniques ». Les antécédents dépressifs et psychiatriques prédisaient l'appartenance aux deux trajectoires, avec une association plus forte avec la trajectoire chronique.
- 14,5 % de notre population atteignaient des niveaux de symptomatologie dépressive compatible avec un diagnostic de dépression caractérisée mais ne consommaient jamais d'antidépresseur (« troubles dépressifs non traités », 40 % des « troubles dépressifs »). Ces sujets étaient plus âgés, plus isolés (solitude, veuvage), et en moins bonne santé (polymédication, dépendance, altération cognitive).

- 8 % de notre population était consommatrice d'antidépresseur mais présentaient une symptomatologie dépressive persistante ou émergente (« traitement inefficace », un tiers des consommateurs, nouveaux ou chroniques). Ces sujets étaient plus âgés, plus « psychiatriques » (existence d'antécédents dépressifs et psychiatriques, consommation de benzodiazépine), et en moins bonne santé (polymédication).

4.4.4.2 Comparaison des résultats avec les données de la littérature

- Hétérogénéité de l'évolution de la consommation d'antidépresseur

Si d'autres études ont décrit l'évolution de la prévalence de la consommation d'antidépresseur en population générale âgée, notre étude est, à notre connaissance, la seule à avoir tenu compte de l'hétérogénéité de cette évolution entre les sujets.

Ceci est important car cette méthode permet de distinguer les nouveaux consommateurs ainsi que les consommateurs chroniques, et de les caractériser.

En outre, notre étude est la seule à avoir étudié ainsi les inter-relations entre l'évolution de la consommation d'antidépresseur et l'évolution de la symptomatologie dépressive, permettant une analyse de cette dernière plus complète et plus proche de la « vraie vie ».

- Augmentation générale de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008

Notre étude a montré une augmentation de la prévalence de la consommation d'antidépresseur en population générale âgée avec des chiffres cohérents par rapport aux autres études en population générale âgée au cours des années 1990 (5 % en 1988, 12 % en 1998) (Brown 1995, Ganguli 1997, Newman 1999, Wilson 1999, Blazer 2000, Lernfelt 2003, Montagnier 2006, Sonnenberg 2008, Soudry 2008, Zhang 2010, Barry 2012). En revanche, nous sommes les premiers à fournir des données jusqu'à 20 ans de suivi et peu ont fourni des chiffres pour la décennie suivante (Zhang 2010, Barry 2012). Nos prévalences lors de cette décennie étaient largement supérieures (22 % en 2008). La forte consommation de psychotropes en France a été soulignée par de nombreux travaux (Briot 2006) et pourrait expliquer des chiffres aussi élevés. On ne peut pas non plus exclure un biais de sélection au cours du suivi avec la disparition des individus les plus âgés, moins consommateurs d'antidépresseur. Cette sélection a pu entraîner une sur-estimation de l'augmentation de la

consommation d'antidépresseur dans notre population. Cependant si l'on considérait l'évolution de la consommation d'antidépresseur chez les sujets ayant été vus à tous les temps de suivi (n=325), on retrouvait également une augmentation, de 5,3 à 17,5 %. Ceci suggère que le phénomène d'attrition ne peut expliquer à lui seul l'évolution observée.

De plus, 11,5 % de notre population consommaient un antidépresseur au cours du suivi alors qu'ils n'en consommaient pas à l'inclusion et nous n'avons pas identifié de groupe suivant une évolution inverse. Cela ne veut pas dire qu'aucun individu consommateur d'antidépresseur n'a arrêté sa consommation au cours du suivi mais ce groupe était négligeable au regard des 3 autres.

Ces résultats sont également concordants avec les résultats tirés de bases de données médico-administratives (Crystal 2003, Mamdani 2000, Sambamoorthi 2003). Ils sont aussi concordants avec les données sur les ventes des antidépresseurs en France qui montrent une multiplication par 6,7 du chiffre d'affaire correspondant aux ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001, liée avant tout à l'augmentation des volumes d'antidépresseurs prescrits (Amar 2004).

A l'instar des autres études de prévalence de la consommation d'antidépresseur (Ganguli 1997, Wilson 1999, Blazer 2000, Mamdani 2000, Lernfelt 2003, Sambamoorthi 2003, Crystal 2003, Montagnier 2006, Sonnenberg 2008, Soudry 2008, Zhang 2010, Barry 2012), notre étude montre que l'augmentation de la consommation d'antidépresseur était liée à l'augmentation de la consommation des antidépresseurs de nouvelle génération. Les données sur les ventes des antidépresseurs vont également dans ce sens : apparus sur le marché au milieu des années 1980 avec les premiers ISRS, les nouveaux antidépresseurs détenaient, quinze ans après, près des 3/4 du marché (Amar 2004).

En isolant le groupe des « consommateurs chroniques » et en décrivant le type d'antidépresseur pris par les sujets de ce groupe, notre étude suggère de plus une substitution des antidépresseurs classiques par les antidépresseurs de nouvelle génération.

➤ Facteurs prédictifs de nouvelle consommation et de consommation chronique

On dispose de plusieurs études transversales sur les facteurs associés à la consommation d'antidépresseur (Aparasu 2003, Blazer 2000, Brown 1995, Ganguli 1997, Newman 1999, Soudry 2007). Dans ces études, la consommation des femmes était 1,5 à 2 fois plus élevée

que celle des hommes. Il n'y avait pas de relation entre la consommation d'antidépresseur et l'âge, le niveau d'études, le statut marital et les conditions de vie. En revanche, les sujets avec une moins bonne santé perçue, des comorbidités, une perte d'autonomie ou une consommation élevée de médicaments étaient plus fréquemment traités par antidépresseur. La consommation d'antidépresseur était également plus fréquente chez les utilisateurs des services de psychiatrie, les sujets présentant des antécédents dépressifs, et une symptomatologie dépressive.

Quelques études longitudinales ont analysé les facteurs associés à la consommation d'antidépresseur sur l'ensemble de leur durée de suivi (Sonnenberg 2008, Zhang 2010, Barry 2012). Les résultats étaient sensiblement les mêmes.

Peu ont étudié les facteurs prédictifs de consommation ultérieure ou chronique.

Dans l'étude de Rotterdam, Egberts et al. ont montré que, après ajustement sur l'âge, le sexe et les revenus, la mise sous antidépresseur deux ans après l'inclusion augmentait avec le nombre de médicaments consommés à l'entrée dans l'étude (Egberts 1997). Il n'y avait pas d'association entre la mise sous antidépresseur et l'existence de comorbidités, ni un score bas (< 26) au MMSE.

Dans la cohorte EPESE aux Etats-Unis, Blazer et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs de la prise ultérieure d'antidépresseur chez 4162 sujets âgés de 65 ans et plus indépendamment de leur statut (consommateur ou non consommateur) à l'entrée dans l'étude (Blazer 2005b). Ni l'âge, ni le sexe, ni le niveau d'études n'étaient associés à la consommation ultérieure d'antidépresseur. La consommation d'antidépresseur à l'inclusion dans l'étude était fortement associée à la consommation ultérieure. La présence de pathologies somatiques et d'une altération cognitive étaient prédictives de consommation d'antidépresseur au cours de l'intervalle de temps le plus récent (1992-97) mais pas de l'intervalle de temps 1986-90.

Dans l'étude française des 3 cités, Soudry et al. (2008) ont étudié les facteurs prédictifs de consommation d'antidépresseur à 2 ans (entre 1999 et 2001) chez 7868 sujets de 65 ans et plus consommant et ne consommant pas d'antidépresseur. Les facteurs associés à la consommation incidente étaient similaires aux facteurs associés lors de l'analyse transversale : sexe féminin, âge plus élevé, plus haut niveau d'études, symptomatologie dépressive, antécédents dépressifs, mauvaise santé perçue, polymédication, et score bas au MMSE.

Aucun des facteurs étudiés n'étaient significativement associés à la persistance de la consommation d'antidépresseur.

Dans notre étude la « nouvelle consommation » était également associée avec le sexe féminin, ainsi qu'un score plus élevé à la CES-D, et des antécédents de dépression et autres troubles psychiatriques à l'inclusion (en 1988). L'âge et l'état de santé à l'inclusion (polymédication, dépendance, score bas au MMSE) n'était pas significatif mais la tendance était à une association inverse. La « consommation chronique » était fortement associée aux antécédents de dépression et autres troubles psychiatriques, à la polymédication et à la dépendance à l'inclusion.

➤ Etude conjointe des trajectoires de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs

- Proportion de « troubles dépressifs non traités »

L'évaluation simultanée des symptômes dépressifs et de la consommation d'antidépresseur permet de renseigner sur la prise en charge de la dépression en population. En particulier la proportion de sujets non consommateurs d'antidépresseur parmi ceux présentant une symptomatologie dépressive peut être un indicateur du niveau de prise en charge plus générale.

Des premières études transversales montrait une forte proportion de sujets âgés déprimés non traités par antidépresseur (Mac Donald 1986, Wilson 1999, Sonnenberg 2003), alertant ainsi sur le problème de « sous-traitement » de la dépression chez les personnes âgées. Des études longitudinales ont fourni des évaluations répétées dans le temps (Ganguli 1997, Sonnenberg 2008, Zhang 2010). De façon générale, moins d'un sujet déprimé sur deux recevrait un traitement pour ce trouble. Les chiffres varient selon la définition du trouble dépressif et du traitement ; ils sont moins élevés en cas de diagnostic de dépression selon les critères DSM ou CIM et si le traitement concerne la consommation d'antidépresseur et la consultation auprès d'un médecin (pour ce trouble). Zhang et al. par exemple ont montré que, chez 2087 sujets de 65 ans et plus, issus de la population générale en Australie et suivis entre 1992 et 2004, les proportions de sujets présentant un score à la CES-D supérieur à 20 mais ne consommant pas d'antidépresseur étaient comprises entre 83 et 91 % selon le temps de suivi (Zhang 2010). Dans l'étude de Sonnenberg et al., réalisée aux Pays-Bas auprès de 327 sujets entre 55 et 85 ans suivis de 1992 à 2001, la consommation d'antidépresseur

était comprise entre 70 et 85 % chez les individus ayant un diagnostic d'épisode dépressif majeur et entre 88 et 97 % chez ceux ayant une symptomatologie dépressive mesurée par la CES-D (Sonnenberg 2008). Ganguli et al. ont considéré la consommation d'antidépresseur et la visite auprès d'un spécialiste. Parmi les 1681 sujets suivis en 1987 et 1996, à chaque temps de suivi, environ 60 % des sujets ayant une symptomatologie dépressive mesurée par la CES-D ne bénéficiait ni de l'un ni de l'autre des traitements (Ganguli 1997).

A notre connaissance, une seule étude longitudinale a considéré de façon globale la symptomatologie et le traitement sur l'ensemble de son suivi. Dans cette étude, réalisée aux Etats-Unis auprès de 754 sujets âgés de 70 ans et plus issus de la population générale suivis entre 1998 et 2007, 28 % des participants présentait une symptomatologie dépressive (mesurée par la CES-D) au cours du suivi (Barry 2012). Parmi eux, la moitié ne bénéficiait jamais de traitement (antidépresseur ou consultation auprès d'un professionnel). Ces chiffres sont proches de ceux de notre étude dans laquelle deux tiers des sujets étaient considérés comme souffrant d'un trouble dépressif dont 40 % n'étaient jamais traités par antidépresseur. L'intérêt de notre approche réside dans une description plus fine des sujets « déprimés » et « non traités », en particulier concernant l'évolution de l'intensité de leur symptômes dépressifs.

- Facteurs associés à la consommation d'antidépresseur chez les sujets présentant un trouble dépressif au cours du suivi

Des études ont exploré les facteurs associés à l'accès aux soins et à la consommation de soins psychiques (médicamenteux et non médicamenteux) dans des échantillons sélectionnés de patients déprimés (Gum 2011) et en population générale aux Etats-Unis (Klap 2003, Byers 2012c, Garrido 2011).

Une seule étude en France à notre connaissance a fourni des données sur les facteurs associés à la consommation d'antidépresseur chez des sujets présentant une symptomatologie dépressive ou un diagnostic de dépression en population générale (Soudry 2007). Il s'agissait d'une analyse transversale à partir des données de l'étude des 3 cités en 1999.

- Traitement par antidépresseur « efficace »

Les données d'efficacité des antidépresseurs chez les sujets âgées reposent sur des essais cliniques. Selon une méta-analyse réalisée par Kok et al. en 2012, une réponse serait obtenue dans la moitié des cas et la rémission dans un tiers des cas.

Nous n'avons pas trouvé d'étude d'efficacité des antidépresseurs en population générale âgée.

Les antidépresseurs seraient moins efficaces dans certains groupes de patients, et notamment en cas de comorbidités somatiques et de démence (Blazer 2003). Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature.

4.4.4.3 Limites de l'étude

Les limites méthodologiques communes aux trois études concernant les limites et biais liés à l'attrition et aux données manquantes, à la mesure des variables et au choix du modèle sont développées dans la discussion générale.

De façon plus spécifique, cette étude présente les limites suivantes :

L'analyse simultanée de la consommation d'antidépresseur et de la symptomatologie dépressive pose des problèmes d'interprétation. En effet, en raison du délai d'action des antidépresseurs (classiquement 2 à 4 semaines, allongé chez les sujets âgés), de l'action préventive des antidépresseurs sur la survenue d'un nouvel épisode dépressif et de la possible résistance aux antidépresseurs, la concomitance ou non de symptômes dépressifs et de consommation d'antidépresseur peut s'interpréter de différentes façons :

- un sujet présentant une symptomatologie dépressive et consommant un antidépresseur peut être un sujet en début de traitement ou pour qui le traitement est inefficace (dose insuffisance ou résistance à un traitement bien conduit) ;
- un sujet présentant une symptomatologie dépressive et ne consommant pas d'antidépresseur peut être un sujet non traité, mais pas forcément car tous les syndromes dépressifs ne relèvent pas d'une chimiothérapie, d'autant plus si c'est la présence d'une symptomatologie dépressive qui est étudiée et non le diagnostic de dépression ;
- une consommation d'antidépresseur chez un sujet ne présentant pas de symptômes dépressifs peut être expliquée par une prescription inappropriée mais peut aussi s'interpréter comme l'efficacité du traitement chez un sujet déprimé ou par une prescription pour une autre indication des antidépresseurs comme un trouble anxieux par exemple.

Dans ce contexte, une évaluation tous les 2-3 ans des symptômes dépressifs avec une échelle qui en mesure l'intensité au cours de la semaine écoulée et une évaluation de la consommation d'antidépresseur en tenant compte des médicaments pris au cours des deux semaines écoulées ne peuvent qu'entraîner un manque de précision. Ceci aurait pu être contrebalancé par des informations concernant l'indication pour laquelle l'antidépresseur était pris, sa posologie ou la durée du traitement au moment de l'évaluation, et l'association à des traitements non médicamenteux. Celles-ci n'étaient pas disponibles dans l'étude PAQUID.

Néanmoins, notre étude fournit une représentation des tendances globales au cours de ces 20 années.

En résumé :

- Dans cette étude, les objectifs étaient d'identifier les trajectoires évolutives de consommation d'antidépresseur chez des sujets français âgés de 65 ans et plus suivis entre 1988 et 2008, de caractériser les sujets appartenant à ces groupes de trajectoires, et d'explorer les inter-relations entre trajectoires de symptômes dépressifs et trajectoires de consommation d'antidépresseur.
- Trois trajectoires de consommation d'antidépresseur ont été identifiées : « jamais de consommation » (81 %), « nouveaux consommateurs » (11,5 %), « consommateurs chroniques » (7,5 %)
- Nous avons constaté une augmentation générale de la consommation d'antidépresseur, liée à l'augmentation de la consommation d'antidépresseur de nouvelle génération
- Les facteurs associés aux trajectoires de consommation d'antidépresseur étaient :
 - Pour les « nouveaux consommateurs » : sexe féminin et antécédents psychiatriques
 - Pour les « consommateurs chroniques » : antécédents psychiatriques et mauvais état de santé (polymédication et dépendance)
- 40 % des « troubles dépressifs » étaient « non traités ». L'accès aux antidépresseurs était lié au réseau social et à l'état de santé
- Un tiers des consommateurs, nouveaux ou chroniques, présentait une symptomatologie dépressive « persistante » ou « émergente ». L'« inefficacité » des antidépresseurs était liée à l'histoire psychiatrique et à l'état de santé.

Tableaux et figures de l'étude 3

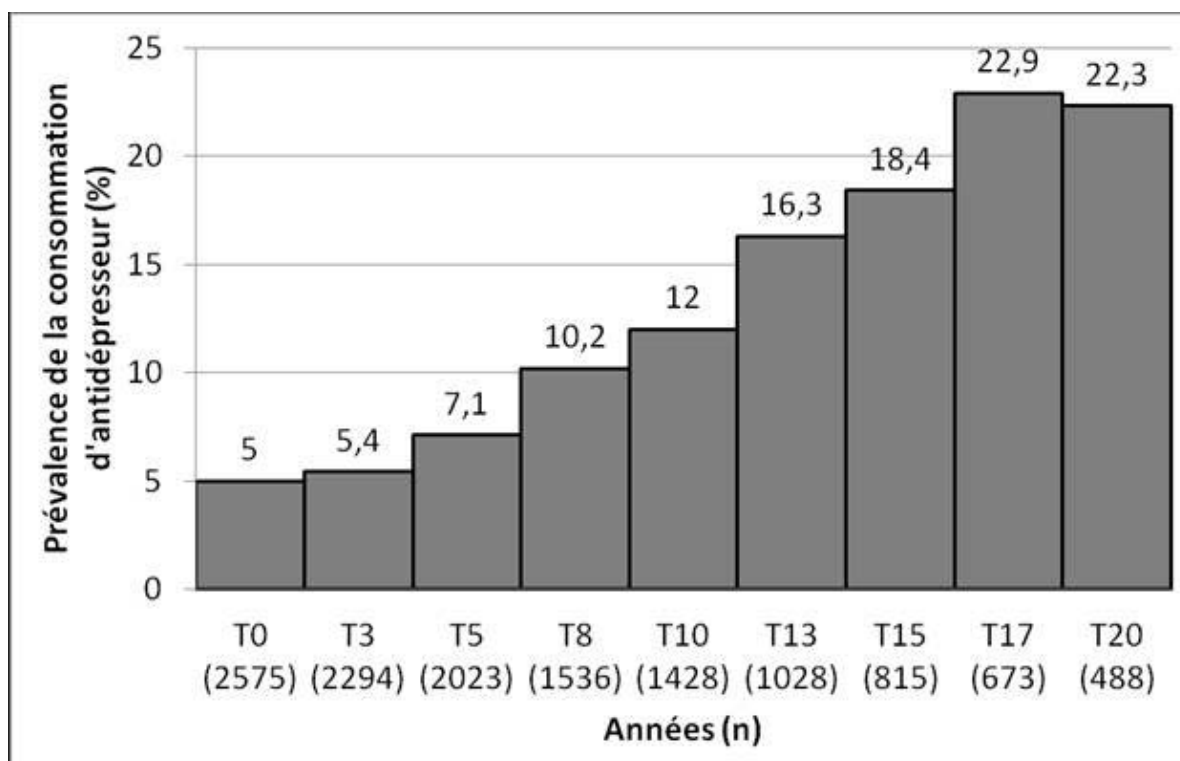


Figure 4.4.1. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 (T₀) et 2008 (T₂₀).

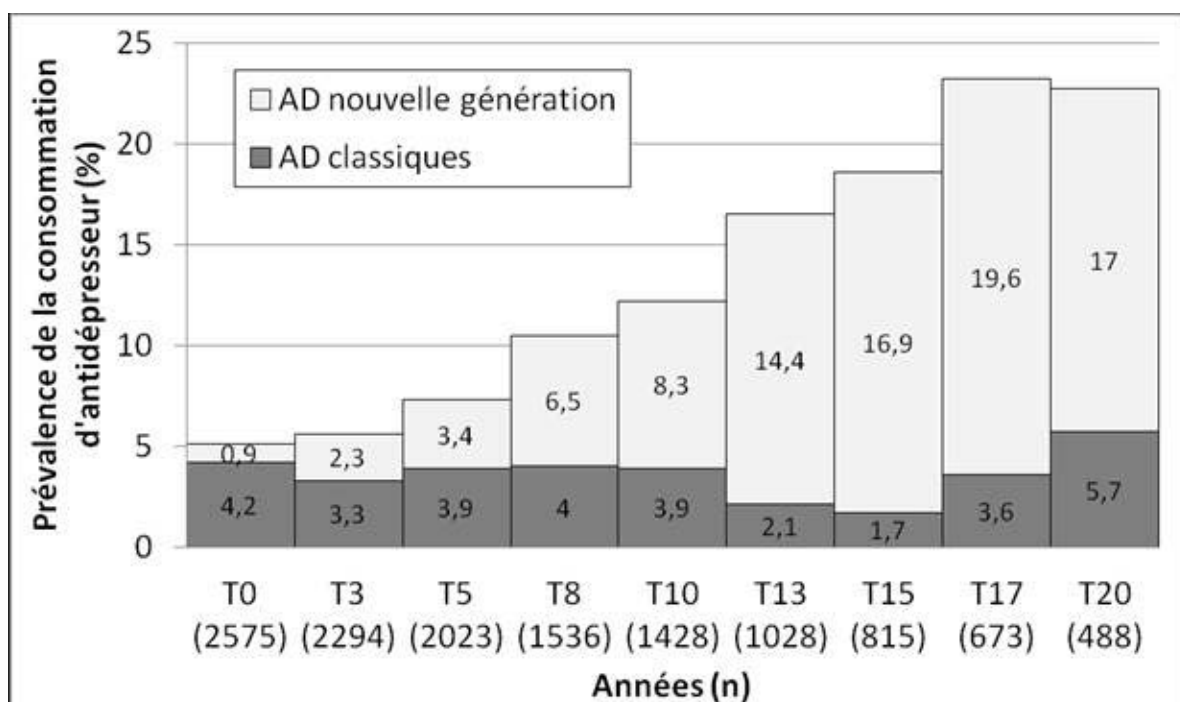


Figure 4.4.1bis. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008, selon le type d'antidépresseur.

Tableau 4.4.2. Comparaison des modèles et recherche du meilleur modèle.

Nombre de trajectoires	Formes des trajectoires *	BIC	Effectif minimum	Moyennes des probabilités individuelles d'appartenir au groupe
2	11	-3247,72	16 %	> 0,89
3	212	-3138,73	7,8 %	> 0,80
4†	1212	-3129,18	3,8 %	> 0,69

* 0 : constante ; 1 : linéaire ; 2 : quadratique.

† au-delà de 4 trajectoires les estimateurs de la forme des trajectoires n'étaient plus significatifs et les effectifs très petits

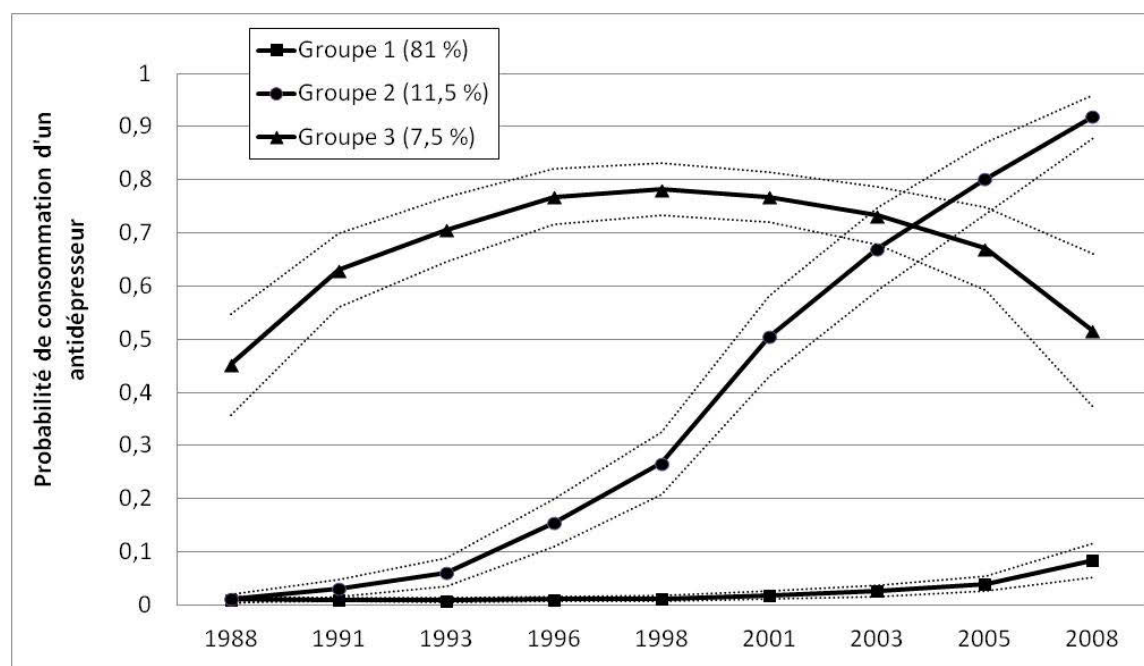
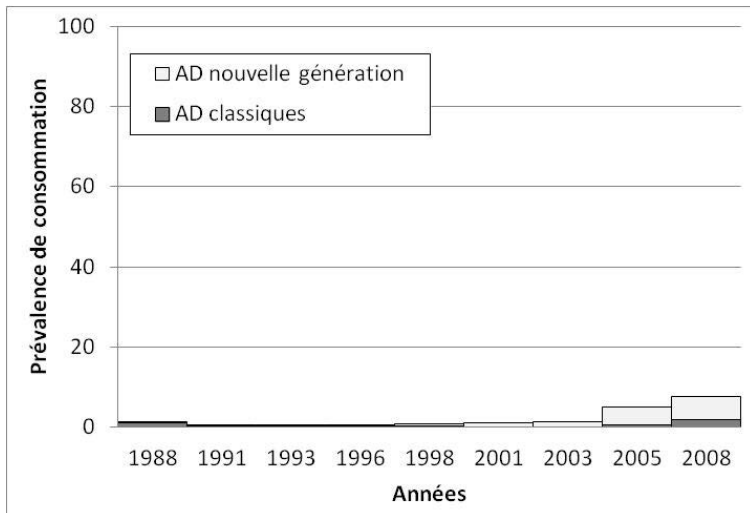
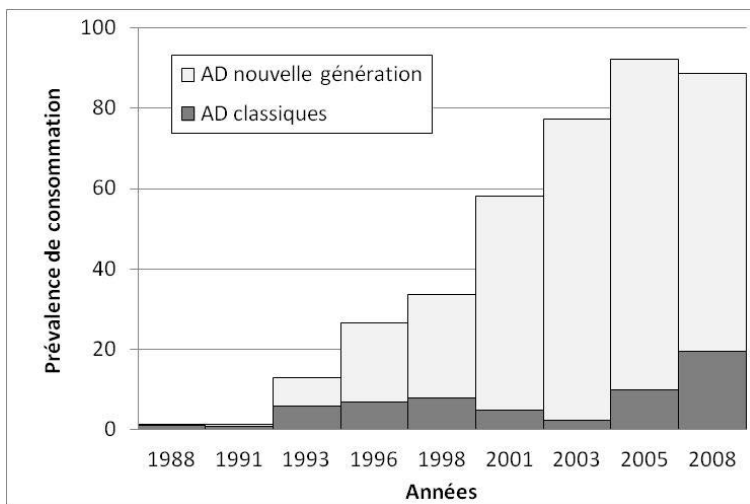


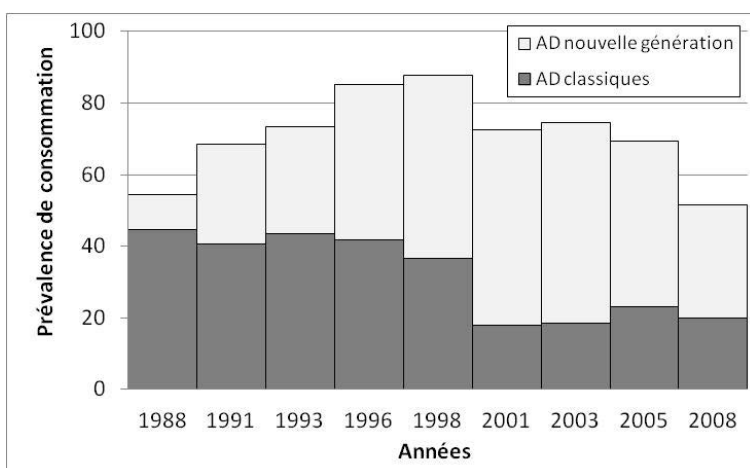
Figure 4.4.2. Evolution de la consommation d'antidépresseur entre 1988 et 2008 : modèle à 3 trajectoires (traits pleins : trajectoires estimées selon les paramètres du modèle ; pointillés : intervalle de confiance à 95 % ; entre parenthèses : proportions de sujets appartenant à chaque groupe).



A. Groupe 1 : « Pas de consommation ».



B. Groupe 2 : « Nouveaux consommateurs ».



C. Groupe 3 : « Consommateurs chroniques ».

Figures 4.4.3. Proportion de chaque type d'antidépresseur à chaque temps de suivi selon les groupes de trajectoire.

Tableau 4.4.3. Caractéristiques associées à chaque groupe de consommation d'antidépresseur.

	Groupe 1 : Pas de consommation	Groupe 2 : Nouveaux consommateurs	Groupe 3 : Consommateurs chroniques	Test global
N (%)	2099 (81,0)	296 (11,5)	195 (7,5)	
Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion				
Femmes, %	55,6	75,0	73,3	<10 ⁻⁴
Age à l'inclusion,				
65-69	33,0	32,8	31,3	0,02
70-74	22,2	28,7	25,6	
75-79	24,5	24,7	28,7	
80 et plus	20,3	13,8	14,4	
moyenne (et)	74,4 (6,4)	73,7 (5,7)	74,1 (5,7)	0,19
Niveau d'études ≤ CEP, %	75,9	78,4	83,6	0,04
Milieu de vie rural, %	35,4	40,2	39,5	0,17
Faibles revenus, %	47,7	48,5	56,9	0,05
Seul à domicile, %	31,4	30,4	30,3	0,90
Veuvage, %	34,1	31,4	33,9	0,66
Données cliniques à l'inclusion				
Score à la CES-D à l'inclusion, moyenne (et)	8,8 (8,4)	11,2 (9,9)	15,1 (11,3)	<10 ⁻⁴
Antécédents dépressifs, %	15,6	25,3	56,9	<10 ⁻⁴
Autres antécédents psychiatriques, %	3,2	7,5	15,9	<10 ⁻⁴
Consommation de benzodiazépine, %	25,8	32,8	58,6	<10 ⁻⁴
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5), %	28,1	25,7	38,5	0,004
Dépendance, %	69,6	70,2	89,4	<10 ⁻⁴
Score au MMSE,				
moyenne (et)	26,3 (3,1)	26,3 (2,9)	25,4 (3,6)	0,001
Bas*, %	41,4	40,5	52,8	0,007
Démence, %	0,5	0,7	2,6	0,005 F

* < médiane de l'échantillon total=27 ; F : test exact de Fisher ; et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 4.4.4. Facteurs prédictifs d'appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur (analyses bi et multivariée, ajustées sur la consommation d'antidépresseur à l'inclusion ; groupe de référence = groupe 1). Rapport de cote (intervalle de confiance à 95 %).

	Analyse bivariée		Analyse multivariée (n=2534)	
	Groupe 2 : Nouveaux consommateurs	Groupe 3 : Consommateurs chroniques	Groupe 2 : Nouveaux consommateurs	Groupe 3 : Consommateurs chroniques
Consommation d'antidépresseur à l'inclusion			NS	*
Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion				
Sexe féminin	2,2 ** (1,6-2,9)	1,4 (0,9-2,2)	2,2 ** (1,6-3,0)	1,2 (0,8-1,9)
Age ≥ 75 ans	0,7 * (0,6-0,9)	0,9 (0,7-1,4)	x	x
Niveau d'études ≤ CEP	1,1 (0,8-1,4)	1,8 * (1,1-3,0)	x	x
Données cliniques à l'inclusion				
Score à la CES-D à l'inclusion	1,03 ** (1,02-1,04)	1,04 ** (1,03-1,06)	1,02 * (1,01-1,03)	1,02 (0,99-1,04)
Antécédents dépressifs	1,6 * (1,2-2,1)	2,3 ** (1,5-3,6)	1,4 * (1,1-1,9)	2,3 * (1,5-3,6)
Antécédents psychiatriques	2,1 * (1,3-3,6)	3,4 * (1,8-6,6)	2,0 * (1,2-3,4)	3,1 * (1,6-5,9)
Consommation de benzodiazépine	1,2 (0,9-1,6)	2,0 * (1,3-2,9)	x	x
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5)	0,8 (0,6-1,0)	1,7 * (1,1-2,5)	0,8 (0,6-1,0)	1,6 * (1,1-2,4)
Dépendance	0,9 (0,7-1,1)	2,6 * (1,4-4,5)	0,8 (0,6-1,0)	2,2 * (1,2-4,0)
MMSE bas (< médiane de l'échantillon total=27)	0,9 (0,7-1,1)	1,2 (0,8-1,7)	-	-

* p<0,05 ; **p<10⁻⁴ ; NS : non significatif ; - : variables non retenues pour l'analyse multivariée ; x : variables éliminées du modèle final ;

CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; MMSE : Mini Mental State Examination

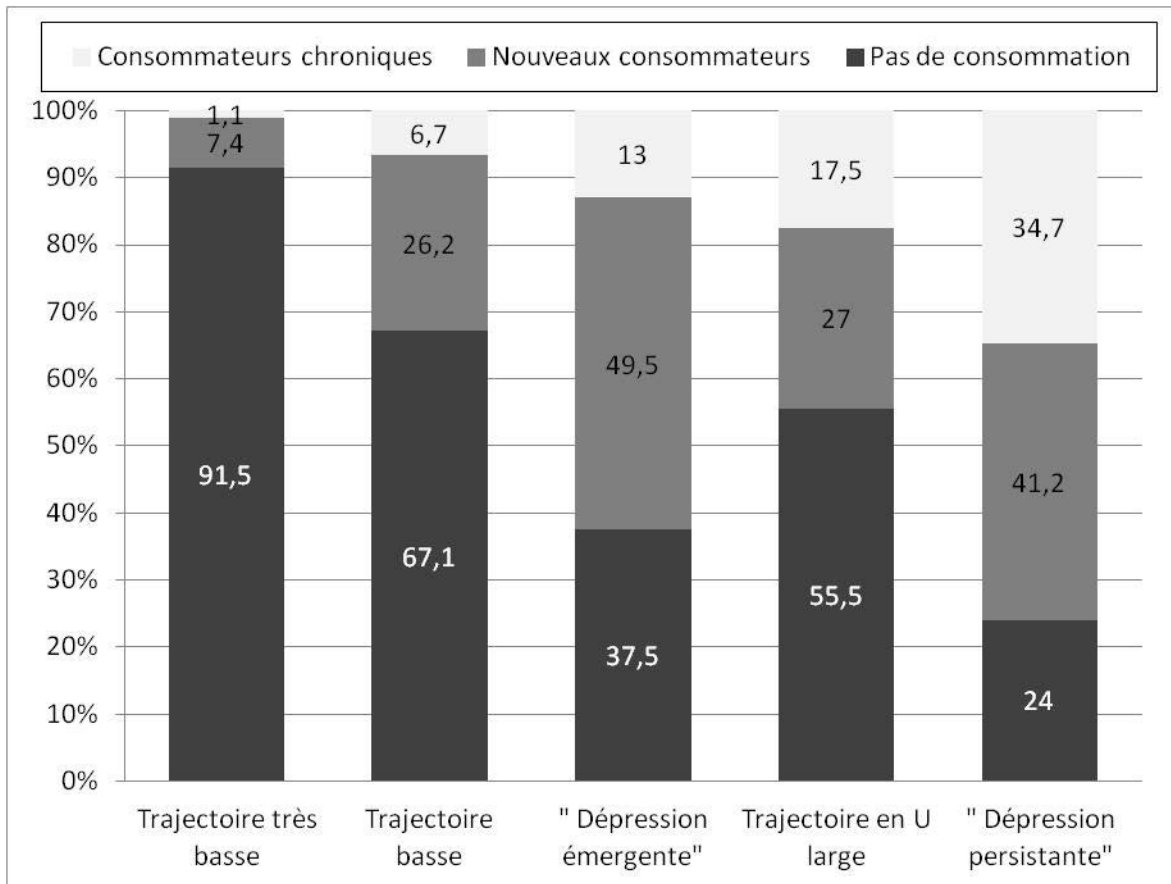


Figure 4.4.4. Probabilités d'appartenir aux 3 trajectoires de consommation d'antidépresseur en fonction de l'appartenance aux 5 trajectoires de symptômes dépressifs.

Tableau 4.4.5. Répartition des sujets dans chacun des 15 sous-groupes définis par l'appartenance aux trajectoires de consommation d'antidépresseur et de symptômes dépressifs.

		Consommation d'antidépresseur			N
		Groupe 1 : Pas de consommation	Groupe 2 : Nouveaux consommateurs	Groupe 3 : Consommateurs chroniques	
N (% population totale)					
Symptomatologie dépressive	Groupe 1 : Trajectoire très basse	833 (32,2)	41 (1,6)	6 (0,2)	880
	Groupe 2 : Trajectoire basse	812 (31,4)	160 (6,2)	64 (2,5)	1036
	Groupe 3 : « Dépression émergente »	120 (4,6)	59 (2,3)	31 (1,2)	210
	Groupe 4 : Trajectoire en U large	231 (8,9)	39 (1,5)	56 (2,2)	326
	Groupe 5 : « Dépression persistante »	25 (0,9)	57 (2,6)	46 (1,8)	138
N		2021	366	203	2590

Tableau 4.4.6. Description et comparaison des sous-groupes « fonctionnels ».

	« Pas de trouble dépressif »	« Trouble dépressif »		
		« Non traités »	« Traités »	
			« Traitement efficace »	« Traitement inefficace »
N (%)	1645 (63,5)	376 (14,5)	366 (14)	203 (8)
Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion				
Femmes, %	50,0	72,6	74,3	80,8
Age à l'inclusion ≥ 75 ans, %	42,7	52,1 ^a	37,2	51,7 ^b
Niveau d'études ≤ CEP, %	73,5	85,9 ^a	80,1	80,8
Milieu de vie rural, %	35,5	35,9	39,1	37,9
Faibles revenus, %	45,4	56,2	48,5	59,6 ^b
Seul à domicile, %	28,9	40,4 ^a	29,8	35,5
Veuvage, %	30,9	45,5 ^a	35,3	32,5
Données cliniques à l'inclusion				
Antécédents dépressifs, %	11,3	28,5 ^a	33,6	47,8 ^b
Autres antécédents psychiatriques, %	2,2	6,4 ^a	9,6	12,4
Consommation de benzodiazépine, %	20,8	42,0	38,4	55,7 ^b
Polymédication (nombre de médicaments non psychotropes ≥ 5), %	23,5	44,7 ^a	24,9	46,8 ^b
Dépendance, %	64,4	88,7 ^a	71,6	92,6 ^b
Score au MMSE bas ^c , %	36,9	56,7 ^a	44,0	54,2 ^b

^a : différence significative entre « traités » et « non traités » (p<0,05)

^b : différence significative entre « efficace » et « inefficace » (p<0,05)

^c < médiane de l'échantillon total=27 ; et : écart type ; CEP : Certificat d'Etudes Primaires ; MMSE : Mini Mental State Examination

5 DISCUSSION GENERALE

5.1 Rappel des principaux résultats

Au cours de ce travail, nous avons mené trois études. Celles-ci ont permis d'identifier des trajectoires de symptômes dépressifs chez des sujets âgés selon l'année calendaire entre 1988 et 2008 ; puis selon leur âge entre 65 et 104 ans. Nous avons de plus identifié les déterminants et évènements évolutifs associés à ces trajectoires.

La première étude a identifié cinq trajectoires d'évolution des symptômes dépressifs entre 1988 et 2008 (deux trajectoires de très faible et faible intensité, une initialement décroissante, une croissante et une constamment haute) ; la deuxième a retrouvé trois trajectoires d'évolution des symptômes dépressifs selon l'âge entre 65 et 104 ans, tant chez les hommes que chez les femmes.

La majorité des individus ne présentait pas ou peu de symptômes dépressifs au cours des 20 ans de suivi. Cependant, environ une personne sur dix suivait une trajectoire compatible avec un diagnostic de dépression chronique.

L'intensité des symptômes dépressifs avait tendance à augmenter avec l'âge, en particulier chez les hommes, même si les femmes suivaient plus souvent des trajectoires d'intensité plus élevée.

La polymédication et les comorbidités somatiques (en particulier la dyspnée) à l'inclusion étaient des facteurs prédictifs de symptômes dépressifs d'intensité croissante ou constamment élevés, tant chez les hommes que chez les femmes. La dépendance était particulièrement associée à la trajectoire de symptômes dépressifs d'intensité croissante.

En revanche, parmi les antécédents psychiatriques, une histoire de dépression était associée aux trajectoires chez les hommes tandis qu'une histoire psychiatrique autre que dépressive et la consommation de benzodiazépine l'étaient chez les femmes.

De plus, le veuvage apparaissait être un facteur protecteur d'appartenance à la trajectoire de « dépression persistante » pour les femmes uniquement, en particulier celles ayant rapporté des antécédents dépressifs à l'inclusion.

L'entrée en institution, le développement d'une démence et le décès étaient plus fréquents dans les trajectoires de symptômes dépressifs d'intensité croissante et constamment élevés. L'entrée en institution était significativement associée à une diminution de l'intensité des

symptômes dépressifs chez les hommes suivant une trajectoire de « dépression persistante » uniquement.

Les trajectoires de symptômes dépressifs étaient significativement associées aux trajectoires de consommation d'antidépresseur (trois trajectoires entre 1988 et 2008, identifiées dans notre troisième étude : pas de consommation, nouveaux consommateurs, consommateurs chroniques). 40 % des sujets présentant au cours du suivi des symptômes dépressifs d'intensité compatible avec un diagnostic de dépression ne consommaient jamais d'antidépresseur. L'accès aux antidépresseurs était moindre chez les plus isolés et en moins bon état de santé. Un tiers des consommateurs d'antidépresseur, présentaient des symptômes dépressifs d'intensité croissante ou constamment élevée. Cette « inefficacité » des antidépresseurs était liée à l'histoire psychiatrique et à l'état de santé.

5.2 Analyse et interprétation des résultats

5.2.1 Hétérogénéité et trajectoires individuelles de développement

La méthode utilisée pour ce travail a permis de distinguer au sein de notre population d'étude plusieurs groupes d'individus caractérisés par une évolution similaire de leurs scores à la CES-D.

Sur un plan méthodologique, cela confirme la pertinence de tenir compte de l'hétérogénéité de la population lors de l'étude de l'évolution des symptômes dépressifs chez les sujets âgés. En fournissant simultanément les profils évolutifs et leur répartition au sein de la population, cette approche permet une description du phénomène étudié plus intuitive, plus riche et plus proche de la « vraie vie ». De plus, la possibilité de modéliser conjointement l'évolution de plusieurs variables offre des perspectives supplémentaires d'étude du vieillissement, dont l'évolution thymique n'est qu'un élément d'un phénomène complexe et composite (Hsu 2012b).

Sur un plan pratique, notre étude confirme les résultats des études précédentes, réalisées en populations américaine et asiatique : la majorité des individus traverse cette période de

la vie indemne de trouble dépressif. En revanche, environ une personne sur dix suit une trajectoire compatible avec un diagnostic de dépression chronique, ce qui reste non négligeable au regard de la souffrance engendrée chez ces individus et leur entourage, et des conséquences sanitaires de cette pathologie.

Notre étude a de plus décrit l'évolution de la consommation du principal traitement de la dépression au cours d'une période marquée par le développement considérable de nouvelles molécules antidépressives et par leur large diffusion dans la population. La consommation d'antidépresseur concernait 20 % de notre population. Parmi eux, deux tiers étaient des nouveaux consommateurs.

La distinction de ces sous-groupes d'individus selon leur symptomatologie dépressive et leur consommation d'antidépresseur devrait aider à cibler des groupes à risque de dépression mais aussi à mieux comprendre l'accès et la réponse aux antidépresseurs chez les sujets âgés.

5.2.2 Age et dépression

L'étude de l'évolution d'un état de santé tel que la symptomatologie dépressive implique d'avoir en tête trois effets indissociables du temps : l'effet âge, l'effet cohorte et l'effet période (Ross 1992, Caradec 2010).

L'effet âge correspond à ce qui relève du vieillissement, c'est-à-dire de l'avancée en âge de chaque individu. Il a trait aux modifications physiques, cérébrales et psychiques qui l'accompagnent, de façon normale ou pathologique. Spontanément, on s'attend à plus de dépression chez les plus âgés en raison du déclin physique et des modifications psychosociales qui affectent ces personnes. Cependant, ce serait une vision réductrice et l'âge apporte également maturité, recul et liberté.

L'effet cohorte correspond à ce qui relève de l'appartenance à une génération donnée. Une cohorte est définie par un ensemble d'individus ayant vécu un même évènement au cours d'une même période. Le XX^{ème} siècle a connu de nombreux évènements ayant pu marquer l'enfance de personnes âgées d'aujourd'hui en termes de traumatismes, séparation, deuil. Des études ont montré que ces traumatismes augmentaient le risque de dépression gériatrique (Ritchie 2009). Les plus âgés d'aujourd'hui ont également un niveau d'étude plus

bas, facteur associé à la dépression. Les femmes sont, de plus, plus nombreuses dans les générations les plus âgées, du fait de leur espérance de vie plus longue. Or le sexe féminin est un facteur reconnu de dépression. Ces exemples tendraient à faire prévoir une plus forte prévalence de la dépression chez les plus âgés. Cependant, cette tendance est contrebalancée par la sélection par la mort des plus robustes, et moins déprimés.

L'effet période a trait à ce qui relève de l'influence du contexte, ou plutôt des contextes successifs, au moment où l'on mesure l'évolution du phénomène : changements politique, sociétal, sanitaire.

Ces 3 effets du temps interagissent entre eux. Par exemple, l'effet d'âge varie avec les générations (le sexagénaire d'aujourd'hui est en meilleure santé que celui des années 1950) et avec la période (la vague de décès, notamment de personnes âgées, survenus au cours de la canicule de 2003 a pu constituer un traumatisme pour les contemporains des victimes) ; l'effet période varie avec la génération (une avancée technologique pourra être accueillie différemment selon la génération).

Nos 3 études abordent ces trois effets du temps de façon complémentaires :

Notre deuxième étude (évolution de la symptomatologie dépressive selon l'âge des sujets) a montré une augmentation de l'intensité des symptômes dépressifs après 65 ans, même pour ceux n'atteignant pas des niveaux de symptomatologie dépressive cliniquement significative. Cette augmentation n'était pas liée à une sur-cotation, chez les plus âgés, des items somatiques, non spécifiques à la dépression mais communs à la dépression et aux pathologies somatiques (les trajectoires étaient inchangées quand on enlevait ces items). Il s'agirait donc d'un changement d'état « affectif ». Ce résultat est cohérent avec ceux des études similaires menées au cours de la même période (fin 1900-début 2000) dans plusieurs pays : Etats-Unis, Chine, Belgique, Canada (Yang 2007, Hsu 2009, Brault 2012, Wu 2012, Chiao 2009). A ce jour, l'idée prédominante est que cet effet de l'âge est déterminé par celui des facteurs de stress spécifiques à l'âge, en particulier les problèmes de santé physique et les incapacités fonctionnelles. En effet, les études de l'effet de l'âge sur la symptomatologie dépressive ont montré que celui-ci n'était plus significatif après ajustement sur ces variables alors qu'il le restait après ajustement sur les variables socio-démographiques telles que le statut marital, le niveau socio-économique, ou le lieu de vie (Djernes 2006, Norton 2006,

McDougall 2007, Weyerer 2008, Luijtdendijk 2008, Park 2010, Wu 2012). Ces résultats appellent nos systèmes de santé à développer des programmes de prévention et de soins visant à allonger l'espérance de vie « sans incapacité » (Pérès 2008). Ils appellent également à développer la recherche sur les effets psychologiques et cérébraux des comorbidités somatiques sur l'humeur mais aussi sur l'existence d'autres facteurs pouvant expliquer cette association entre avancée en âge et altération thymique. Par exemple, des enquêtes ont souligné que, dans nos sociétés industrielles, l'âge constituait un facteur de discrimination majeur (appelée « âgisme ») et que cette vision négative du vieillissement aurait une influence sur l'humeur, la dépendance et même l'espérance de vie des personnes âgées (Adam 2013).

L'année de naissance n'influait pas l'appartenance aux trajectoires de symptômes dépressifs selon l'âge, ce qui nous a fait conclure à l'absence d'effet génération. Cependant on ne peut pas l'exclure totalement. Pour analyser l'effet cohorte, nous avons découpé notre population en 4 cohortes selon l'âge à l'inclusion dans l'étude (64-74 ans, 75-79 ans, 80-84 ans, 85 ans et plus). Nous avons choisi ce découpage car il correspondait non seulement aux quartiles dans notre population mais aussi parce qu'il correspondait aux définitions de « jeunes-vieux », « vieux-moyens » et « vieux-vieux » rencontrées dans la littérature. Cependant pour l'étude d'un effet génération, un autre découpage aurait pu être plus pertinent et tenir compte, par exemple, des événements historiques de la première partie du XX^{ème} siècle. Néanmoins, dans notre travail, on observait une tendance à la surreprésentation des personnes de 75-79 ans à l'inclusion dans les trajectoires de niveaux de dépression les plus hauts (« dépression persistante »). Ceci correspondait à des sujets nés entre 1909 et 1913, en bas âge au moment de la 1^{ère} guerre mondiale, ayant traversé la 2^{nde} guerre mondiale à l'âge adulte (début entre 25 et 30 ans). Ceci mériterait une analyse plus approfondie.

L'étude de l'évolution de la consommation d'antidépresseur selon l'année calendaire dans notre troisième étude a montré une augmentation de la consommation d'antidépresseur au cours de cette période en lien avec le développement de nouvelles molécules mais peut-être de façon plus générale avec une meilleure prise en compte et prise en charge des troubles dépressifs chez la personne âgée. Ceci a pu contribuer à l'amélioration des symptômes

dépressifs constatée dans le groupe des sujets suivant la trajectoire en U large au cours de la première partie de l'étude. Dans la seconde partie en revanche (à partir des années 2000), on observait une tendance au regroupement des sujets suivant 3 trajectoires croissantes. Plus qu'à un effet période, nous pensons qu'il s'agit de l'effet de l'âge qui s'illustre à ce moment dans une cohorte alors plus homogène en termes d'âge.

5.2.3 Différences entre les hommes et les femmes au regard des trajectoires dépressives

Dans nos études, l'évolution des symptômes dépressifs et les facteurs prédictifs des trajectoires évolutives différaient selon le sexe.

Les différences entre les hommes et les femmes au regard des symptômes dépressifs et de la dépression ont déjà été rapportées dans des études antérieures. La prépondérance féminine au regard de la dépression est un des éléments les plus robustes établis en recherche épidémiologique (Kuehner 2003) : les femmes sont en moyenne deux fois plus déprimées que les hommes. Qu'il s'agisse de prévalence ponctuelle, vie entière ou d'incidence, les rapports de cotes rapportés par les différentes études se situent entre 1,5 et 3. En termes de sévérité et de phénoménologie, les résultats sont moins homogènes, même si des tendances peuvent être retrouvées à une sévérité plus importante et à une prépondérance des symptômes somatiques et anxieux chez les femmes.

Ces différences n'existeraient pas pendant l'enfance, émergeraient au moment de l'adolescence, et persisteraient au 3^{ème} âge (Kuehner 2003, Hyde 2008). Dans une revue des données épidémiologiques sur cette question, Kuehner (2003) a avancé plusieurs hypothèses explicatives :

- Des différences dans la réponse au stress au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal
- Des différences dans les stratégies verbales et de coping/d'adaptation face à l'humeur dépressive
- Des facteurs socio-culturels et psychosociaux

Dans le même esprit, Hyde et al. (2008) ont proposé un modèle intégratif (« ABC ») incluant des facteurs affectifs (« émotionnalité » négative plus répandue chez les filles), biologiques (vulnérabilité génétique – reposant par exemple sur le polymorphisme de l'allèle 5-HTTLPR du transporteur de la sérotonine, et vulnérabilité hormonale – impliquant les hormones sexuelles mais aussi la DHEA) et cognitifs (mauvaise image du corps, tendance à la rumination plus fréquentes chez les filles). Les filles seraient, de plus, plus souvent exposées à des facteurs traumatiques tels que les conflits interpersonnels et les agressions sexuelles. Ces différences sont en outre accentuées au 3^{ème} âge par le fait que les femmes âgées ont des niveaux d'études et socio-économiques plus bas, et qu'elles sont plus souvent confrontées à la perte de leur conjoint.

Concernant l'évolution des symptômes dépressifs avec le temps, en particulier en population âgée, des études utilisant des courbes de croissance ont montré que le niveau de dépression initial était plus élevé chez les femmes mais que le taux de croissance n'était pas affecté par le genre (Taylor 2004, McDonnall 2009, Wu 2012), contrairement à ce que suggère notre étude. Cependant, notre méthodologie ne permettait pas de « tester » cette différence de pente.

Notre étude, comme deux autres travaux précédents (Hsu 2012a, Wu 2012), retrouvait des profils de vulnérabilité différents face aux trajectoires de dépression chez les hommes et les femmes âgés. En particulier, l'effet de l'état de santé était plus marqué chez les hommes. Il est très possible que leur état de santé était plus altéré que celui de femmes. En effet, l'avantage des femmes en matière de santé apparaît dans plusieurs indicateurs : leur espérance de vie est plus longue, elles sont moins souvent en ALD (Affection Longue Durée) et ont un taux d'hospitalisation après 50 ans inférieur à celui des hommes (Fourcade 2013). Elles présentent au cours de leur vie des comportements plus favorables à leur santé : moins de conduites à risque, moins de consommation de tabac ou alcool, plus d'attention à leur alimentation et à leur corps, plus de proximité avec les systèmes de santé du fait de leur maternité et de leur rôle de gestionnaire de la santé du groupe familial, plus de consommation médicamenteuse. De plus, il se peut que cette association plus marquée entre état de santé et trajectoires de dépression chez les hommes soit la conséquence d'une vulnérabilité accrue chez ces hommes au stress que constitue l'altération physique, comme

le suggère la forte proportion d'hommes avec des antécédents dépressifs dans ces groupes de trajectoire de niveaux dépressifs élevés.

5.2.4 Consommation d'antidépresseur

Aucune autre étude à notre connaissance n'a étudié comme nous simultanément les trajectoires évolutives de symptômes dépressifs et de consommation d'antidépresseur sur 20 ans dans une population générale âgée.

Ceci nous a tout d'abord permis d'affiner la caractérisation des sujets de nos groupes de trajectoire dépressive, en ajoutant un niveau supplémentaire d'hétérogénéité.

Les 75 % de notre population suivant des trajectoires de symptômes dépressifs très basses ou basses étaient en fait un groupe composé de sujets indemnes de trouble dépressif au cours du suivi (65 %) et de sujets consommateur d'antidépresseur de façon « efficace » (ou inutile ?).

Les 25 % restants présentaient :

- soit un trouble dépressif non traité (environ 15 %). L'analyse des trajectoires montre que tous ne nécessitaient pas un antidépresseur puisque 2/3 d'entre eux suivaient une trajectoire décroissante et passant rapidement sous les seuils de dépression : il se peut qu'ils aient reçu une autre prise en charge, qu'ils aient mobilisé d'autres ressources, ou que l'état mesuré en début d'étude soit un état ponctuel ou ne nécessitant pas de traitement antidépresseur. Il aurait été intéressant de les caractériser mieux. A l'inverse un quart des sujets suivant des trajectoires de « dépression persistante » ne prenait pas d'antidépresseur. Ils ne représentaient pas une grande proportion (un quart de 5 %) mais cette situation pouvait constituer une perte de chance pour ces sujets.
- soit un trouble dépressif résistant à l'antidépresseur consommé (environ 10 %). Nous avons pu identifier des facteurs associés à cette « inefficacité » des antidépresseurs (âge plus élevé, niveau socio-économique plus bas, antécédents dépressifs et psychiatriques, consommation de benzodiazépine et polimédication), dont certains sont potentiellement modifiables. En revanche, nos conclusions étaient limitées par

l'absence d'information sur les posologies utilisées, la durée des traitements et les traitements non médicamenteux associés.

Notre étude confirme l'augmentation de la consommation d'antidépresseur chez les sujets âgés au cours de ces dernières années, essentiellement liée à l'augmentation de la consommation des antidépresseurs de nouvelle génération. Ces derniers sont apparus sur le marché français au milieu des années 1980, avec les premiers ISRS. Leur profil de tolérance a permis leur prescription à des sujets âgés chez qui les antidépresseurs classiques étaient jusque là contre-indiqués ou mal tolérés (VanDer Pol 1998). Ces traitements donc ont rapidement constitué le traitement de référence de la dépression du sujet âgé dans les recommandations d'experts (Alexopoulos 2001) et ils ont bénéficié de l'effet « nouveauté », renforcé par des campagnes de commercialisation actives de la part des industries pharmaceutiques. Mais ce n'est probablement pas la seule explication de l'explosion de la consommation d'antidépresseur chez les sujets âgés.

D'une part, ces nouvelles molécules ont des indications plus larges que les traitements classiques et ont pu être diffusées pour traiter d'autres troubles, anxieux notamment. Certaines sont également recommandées pour le traitement des troubles du comportement survenant au cours de certaines démences, comme les démences fronto-temporales.

D'autre part, l'arrivée de ces nouveaux antidépresseurs a coïncidé avec une prise de conscience de la nécessité de dépister et traiter les dépressions chez les sujets âgés, comme le montre le nombre croissant de publications à ce sujet (Blazer 2003) mais aussi d'études relatant la mise en place et l'évaluation de programmes de sensibilisation et de formation des praticiens (Butler 1997, 2000, Rothera 2002). Ceci est en faveur d'un meilleur dépistage et donc d'une augmentation du nombre de sujets reconnus comme déprimés et traités pour leur troubles.

Par ailleurs, des études montrent que les antidépresseurs classiques (en particuliers les ADT) étaient prescrits à des doses inférieures aux doses thérapeutiques alors que les antidépresseurs de nouvelles génération, considérés comme moins dangereux, sont plus souvent prescrits à doses efficaces, avec moins de rupture précoce de traitement (Rojas-Fernandez 1999, Lawrenson 2000, Sonnenberg 2008).

Enfin, au niveau de l'individu, un effet génération a pu jouer avec le temps, les sujets les plus jeunes étant plus enclins à parler de leur souffrance psychique et à accepter un traitement psychotrope.

La diffusion des antidépresseurs a-t-elle permis une diminution de la prévalence de la dépression ou de l'intensité des scores de dépression dans la population âgée ? Il est difficile voire impossible de répondre formellement à cette question tant les déterminants en jeu sont nombreux. En revanche, nous disposons de quelques indicateurs.

Les études ayant utilisé des bases de données administratives montre une augmentation de la proportion de sujets ayant un diagnostic de dépression, accompagnée d'une augmentation de la proportion de sujets ayant un diagnostic de dépression et ayant une prescription d'antidépresseur (sambamoorthi 2003, Akincigil 2011). Quelques études en population générale rapportent sur la même période une diminution de la proportion de sujets présentant une symptomatologie dépressive mais ne consommant pas d'antidépresseur (Montagnier 2006, Sonnenberg 2008). Dans notre étude, si l'on utilisait les seuils de la CES-D validés pour la version française de la CES-D, la proportion de sujets présentant une symptomatologie dépressive mais ne consommant pas d'antidépresseur diminuait également dans notre échantillon d'étude (de 87 % à 72 %).

Ces éléments sont en faveur d'une amélioration de la prise en compte et de la prise en charge de la dépression des personnes âgées au cours des dernières décennies.

Notre étude propose une façon originale d'explorer les déterminants de la consommation d'antidépresseur en population générale âgée en utilisant une approche longitudinale à la fois de la symptomatologie dépressive et de la consommation d'antidépresseur, et en ne limitant pas la définition du trouble dépressif à une évaluation ponctuelle ou à la seule présence de symptômes dépressifs suffisamment intenses.

Le sexe féminin était, comme dans d'autres études (Brown 1995, Ganguli 1997, Newman 1999, Blazer 2000, Aparasu 2003, Soudry 2007, 2008, Sonnenberg 2008, Zhang 2010, Gum 2011, Barry 2012), un facteur prédictif de consommation d'antidépresseur. Les femmes sont souvent décrites comme plus concernées par leur état de santé, plus à l'écoute d'elles-mêmes, moins réticentes à évoquer leur vie psychique, permettant peut-être ainsi une meilleure reconnaissance de leur trouble et de ce fait une meilleure prise en charge. En

revanche, le sexe n'était pas associé à la consommation d'antidépresseur parmi les sujets souffrant de trouble dépressif au cours du suivi (sous-groupe « trouble dépressif traité » vs. « trouble dépressif non traité »). Ceci peut s'expliquer par la mesure du trouble dans notre étude. Dans le travail de Soudry et al. (2007) l'association entre la consommation d'antidépresseur et le sexe féminin était positive chez les sujets présentant une symptomatologie dépressive ne répondant pas aux critères de dépression du DSM, et elle était négative chez les sujets présentant un épisode dépressif majeur selon ces critères. Il y aurait donc une interaction entre le sexe et la sévérité de la dépression, les hommes accédant au traitement pour des intensités de dépression plus sévère.

Un âge moins élevé était associé à la consommation d'antidépresseur avec une tendance non significative pour prédire une « nouvelle consommation » et une association significative chez les sujets présentant un trouble dépressif au cours du suivi (« trouble dépressif traité » vs. « trouble dépressif non traité »). Ceci peut être en partie expliqué par un effet génération, les plus vieux étant moins enclins à parler de leur souffrance psychique et les médecins traitants plus frileux à l'évoquer chez ces patients de leur âge ou de l'âge de leurs parents. A côté de l'effet génération, il peut aussi y avoir un effet vieillissement psychique dont l'alexithymie est une des composantes souvent soulignée (Péruchon 2005). De plus, pour les médecins, ajouter un antidépresseur à une longue liste de médicaments ou chez un patient présentant de multiples comorbidités est aussi un frein à la prescription. Enfin, les plus âgés peuvent avoir aussi plus de difficulté pour accéder aux traitements, soit du fait d'une mobilisation difficile, soit du fait de moindres revenus (moins vrai en France qu'aux Etats-Unis).

Ces hypothèses explicatives sont valables pour l'association entre mauvais état de santé (polymédication, dépendance, altération cognitive) et absence de consommation d'antidépresseur chez les sujets avec trouble dépressif au cours du suivi : dans notre étude, un mauvais état de santé semblait être un frein à l'accès au traitement antidépresseur. En revanche, d'une part, les choses ont pu changer avec le changement de l'offre thérapeutique et l'arrivée des nouveaux antidépresseurs, mieux tolérés. Ceci expliquerait l'inversion de l'association dans des études concernant des périodes plus récentes, après l'introduction de ces nouvelles molécules (Blazer 2005, Soudry 2008, Barry 2012). D'autre part, la coexistence de pathologies somatiques peut refléter la sévérité du trouble dépressif avec ses répercussions somatiques, justifiant la prescription d'un traitement antidépresseur. C'est

peut-être ce qui explique que les pathologies somatiques à l'inclusion soient associées à la trajectoire de consommation chronique d'antidépresseur, prescrit et maintenu pour éviter une rechute d'un trouble dépressif sévère. De plus, les porteurs de pathologies somatiques auront plus de chance de consulter pour celle-ci et donc d'être dépistés pour un éventuel trouble psychique.

Les sujets avec un niveau d'études plus élevé avaient une plus grande probabilité de prendre un antidépresseur en cas de trouble dépressif (Soudry 2008, Barry 2012). Ceci peut s'expliquer par l'existence d'un meilleur insight chez ces sujets, plus capables de reconnaître leur besoin de soins, d'une meilleure connaissance des réseaux de soins et de meilleurs revenus.

Les sujets les plus isolés (vivant seuls, veufs) avaient quant à eux une plus faible probabilité de prendre un antidépresseur en cas de trouble dépressif. Il peut s'agir d'une difficulté d'accès en cas de perte d'autonomie (au médecin et/ou au traitement). L'étude de Gum (2011) montrait de plus que le fait d'avoir reçu le conseil d'un proche favorisait l'accès aux soins des sujets âgés déprimés. Ce n'est donc pas seulement l'isolement en lui-même mais aussi le regard que porte l'Autre qui influe l'accès ou non aux soins.

Enfin, les sujets, déprimés ou non, étaient plus consommateurs d'antidépresseur s'ils avaient rapporté des antécédents de dépression ou de pathologies psychiatriques autres que dépressives (Soudry 2007, 2008). Ceci peut refléter à la fois le maintien d'un ancien traitement pour un trouble chronique ou récurrent (prévention des rechutes) mais aussi l'accès facilité à celui qui connaît déjà les réseaux de soins ou les effets bénéfiques d'une prise en charge (Givens 2006).

Dans notre étude, nous avons considéré comme « inefficace » une consommation d'antidépresseur au cours du suivi, qu'elle soit nouvelle ou chronique, si le sujet suivait malgré cela une trajectoire de symptômes dépressifs d'intensité compatible avec un diagnostic de dépression (« dépression émergente » et « dépression persistante »). Malgré les limites de cette définition (voir chapitres 4.4.4.3 et 5.3.2), nous fournissons pour la première fois une évaluation de l'efficacité des antidépresseurs en population générale âgée, ainsi que les facteurs associés à cette « efficacité ».

Deux tiers des consommateurs d'antidépresseur avaient des scores de CES-D en dessous des seuils au cours de l'ensemble du suivi et nous avons considéré cette consommation comme

« traitement inefficace ». Ceci correspond à une « efficacité » dans la vie réelle supérieure à celle calculée grâce à la méta-analyse de Kok et al. (2012) (réponse dans la moitié des cas et rémission dans un tiers des cas) mais probablement surestimée. D'une part les définitions de dépression et d'efficacité n'étaient pas les mêmes et nous avons été plus tolérants dans nos définitions (nous nous sommes intéressés à des sévérités moindres et tous les sujets ayant une symptomatologie dépressive significative n'avaient certainement pas un diagnostic de dépression, et ne relèvent donc pas tous d'un traitement antidépresseur). D'autre part, nous n'avons aucune information sur les thérapies non médicamenteuses qui ont pu être associées (psychothérapies ou ECT/TMS). Enfin, la mortalité et donc l'attrition étaient plus importantes chez les sujets « traités sans efficacité ».

Les antidépresseurs seraient moins efficaces dans certains groupes de patients, et notamment en cas de comorbidités somatiques et de démence (Blazer 2003). Nos résultats vont dans ce sens : les sujets « traités sans efficacité » par rapport aux sujets « traités avec efficacité » étaient significativement plus polymédiqués, dépendants, avec des scores au MMSE plus élevés. Ils étaient également plus âgés.

L'association avec les antécédents dépressifs était attendue et correspond certainement aux dépressions les plus sévères et au phénomène de « kidling » et de « neurotoxicité » de la maladie dépressive récurrente qui veut que les épisodes s'intensifient en durée et fréquence avec le temps avec chronicisation et résistance au traitement (Shoever 2000).

La consommation de benzodiazépine était aussi associée à l'« inefficacité » de la consommation d'antidépresseur et pourrait être en lien avec une prescription inappropriée de benzodiazépine (discussion développée dans le chapitre 5.2.5).

Le type d'antidépresseur (classique ou nouvelle génération) n'était pas associé à l'efficacité, ce qui est concordant avec les données des essais cliniques et n'est pas en faveur d'une moins bonne utilisation d'un des types d'antidépresseur.

5.2.5 Consommation de benzodiazépine

La consommation de benzodiazépine dans notre étude concernait 30 % des sujets à l'inclusion. Cette forte prévalence ainsi que la forte association avec les trajectoires de dépression les plus élevées, notamment chez les femmes, ainsi qu'avec l'appartenance au

groupe des « troubles dépressifs traités par antidépresseurs sans efficacité » sont préoccupantes. En effet, des études ont alerté sur la fréquente utilisation inappropriée des benzodiazépines, pour le traitement des troubles du sommeil, de la douleur, de pathologies somatiques et même de la dépression, en particulier dans des populations particulièrement vulnérables comme les personnes âgées (Manthey 2011). Il se peut que les femmes dans les groupes de trajectoires de niveau de dépression les plus hauts dans notre étude aient été l'objet d'une utilisation inappropriée de benzodiazépine, soit par une erreur de diagnostic (« masque » anxieux fréquent chez les femmes), soit par un mauvais choix de traitement. Cette utilisation inappropriée est problématique dans cette population en raison des effets iatrogènes tels que les altérations cognitives, les chutes et la dépendance (Madhusoodanan 2004, Billioti de Gage 2012). Les benzodiazépines font également partie des traitements reconnus pour être dépressogènes (Fick 2003). Notre étude est la seule à notre connaissance qui explore cette association. Ces résultats doivent être confirmés et pris en compte en pratique clinique.

5.2.6 Effet du veuvage

Le veuvage est habituellement retrouvé comme étant un facteur de risque de dépression, en particulier chez les hommes et en cas de deuil récent (Cole 2003, Djernes 2006, Park 2011). Dans nos études, il apparaît comme un facteur protecteur pour les femmes, et notamment celles ayant rapporté des antécédents dépressifs (cf étude 1).

Nous avons peu de moyens d'explorer les raisons expliquant de tels résultats mais des hypothèses peuvent être formulées :

- 1) les femmes dans notre population d'étude étaient sensiblement plus âgées que les hommes et les hommes ont une moins bonne espérance de vie. On peut donc supposer que le deuil de ces femmes était plus ancien, ce qui illustrerait la résilience de ces femmes, déjà montrée dans d'autres études, en mobilisant notamment un important réseau social (Van Grootheest 1999, Sonnenberg 2013). Cependant, ce résultat était obtenu après ajustement sur l'âge.
- 2) le veuvage de ces femmes a eu un effet « libérateur » soit d'un mariage pesant éventuellement non choisi (effet génération), soit d'un conjoint malade dont elles

s'occupaient. En effet, il a été montré que les aidants familiaux principaux des personnes âgées dépendantes étaient des femmes, plus souvent l'épouse ou la fille (Cassie 2008, Thomas 2002) et que cette occupation constituait un facteur de stress et de dépression au long cours (Taylor 2008, Schaan 2013). Des travaux ayant utilisé des méthodes reposant sur l'identification de trajectoires ont retrouvé des trajectoires révélant l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez les aidants après le décès de proches dépendants ou déments (Aneshensel 2004, Li 2005, Galatzer-Levy 2012). Ces résultats soulignent la nécessité de développer des programmes visant à dépister et soulager les aidants naturels.

5.2.7 Comorbidités somatiques

Les comorbidités somatiques, la dépendance et la polymédication à l'inclusion étaient associées dans notre étude à des niveaux de symptomatologie plus élevés et à des évolutions plus défavorables (dépression « émergente » ou « persistante »). De plus, l'état de santé physique semblait influencer l'accès ou l'« efficacité » des traitements antidépresseurs.

Ces résultats n'étaient pas surprenants et ont été retrouvés à de multiples reprises dans les études antérieures.

Mauvais état de santé et dépression se renforcent mutuellement, et une altération physique accompagnant une dépression peut en signer la sévérité.

L'association particulièrement forte avec la dyspnée est à souligner. Elle a été peu étudiée dans la littérature. Quelques études ont montré que la dyspnée, quelqu'en soit la cause, était un facteur de risque de dépression (Blazer 2010, Ryerson 2010, Janssen 2010) ; d'autres que la dépression augmentait le risque de dyspnée, en cas de pathologie respiratoire chronique, mais pas seulement (Neuman 2006). La dyspnée peut être également un symptôme anxio-dépressif (« masque anxieux »), ce qui expliquerait une si forte association dans notre population âgée. Il s'agit d'un symptôme facilement évaluable qui devrait retenir l'attention des praticiens dans leur évaluation du risque de dépression chez un sujet âgé.

Par ailleurs, notre première étude montrait une association très forte entre dépendance à l'inclusion et trajectoire de « dépression émergente ». La perte d'autonomie est un facteur de risque reconnu de dépression gériatrique, indépendamment de l'état de santé et du statut cognitif (Cole 2003). Le statut fonctionnel est une notion complexe dans laquelle s'intriquent facteurs médicaux, psychiques et sociaux. A ce titre, la mesure de la dépendance dans notre étude était une mesure intéressante car très composite et ne reposant pas uniquement sur les incapacités physiques mais aussi sur des aspects plus fonctionnels de la vie courante. La prise en compte de modifications des capacités dans la vie quotidienne explique certainement en partie la forte association avec la trajectoire de « dépression émergente », comme trouble de l'adaptation à de nouvelles difficultés et à un nouveau statut.

De plus, le développement d'une démence était également particulièrement associé à l'appartenance à la trajectoire de « dépression émergente » dans l'étude 1, et à la trajectoire de « dépression persistante » chez les hommes et d'intensité croissante chez les femmes dans l'étude 2. Dans tous les cas il s'agit de trajectoires ascendantes. Il est possible que ces trajectoires de scores de dépression croissants reflètent la phase prodromique de ces sujets devenus déments. En effet, dans la même cohorte, Amieva et al. ont montré que l'apparition des troubles démentiels suivaient une séquence dans laquelle plainte mnésique, majoration des symptômes dépressifs et atteinte des IADL précédaient de plusieurs années le stade de démence (Amieva 2008).

Cependant dans notre travail, la méthode ne permettait pas de déterminer le sens de l'association entre survenue d'une démence et appartenance à une trajectoire. En effet, il était impossible de déterminer si le sujet avait développé une démence parce qu'il était dans cette trajectoire évolutive de symptômes dépressifs ou l'inverse. Il se peut donc que ces scores de dépression croissants soit aussi la conséquence de l'évolution d'une démence.

Ceci incite à poursuivre les travaux afin de mieux comprendre les relations entre ces variables.

5.2.8 Dépression et mortalité

Les prévalences de décès étaient particulièrement plus élevées dans les trajectoires de « dépression émergente » et « persistante ». Nos résultats confirment ceux de précédentes études dans lesquelles dépression chronique et dépression incidente étaient associées avec un risque plus élevé de mortalité (Penninx 1998, Wulsin 1999, Schultz 2002).

Cette surmortalité a été reliée à l'influence négative de la dépression sur le cours évolutif de nombreuses pathologies somatiques (Ciechanowski 2000, Barth 2004, Nicholson 2006, Ng 2007). Mais d'autres études, comme la notre, ont mis en évidence une association entre dépression et mortalité indépendante des comorbidités (Fuhrer 1999, Zhang 2009).

Les taux de mortalité dans les sous-groupes « trouble dépressif non traité » et « traitement efficace » étaient identiques et supérieurs à ceux des sous-groupes « trouble dépressif non traité » et « traitement inefficace ». Ces résultats seraient à approfondir mais suggèrent qu'un traitement bien conduit réduirait le risque de surmortalité lié à la dépression, ce qui a également été retrouvé par d'autres auteurs (Anstey 2002).

Ces résultats soulignent un peu plus l'importance du dépistage et prise en charge de la dépression en population âgée.

5.2.9 Dépression et institutionnalisation

Des études ont suggéré que l'existence d'une symptomatologie dépressive constituait un facteur de risque indépendant d'admission en institution (Harris 2006, Onder 2007). Cependant une revue de littérature, réalisée par Luppá et al. sur les facteurs prédictifs d'entrée en institution soulignait que les résultats concernant la dépression étaient trop variables pour conclure à une relation entre dépression et entrée en institution (Luppá 2009). Dans cette revue de littérature, les facteurs prédictifs d'admission en institution ayant le niveau de preuve le plus élevé étaient l'altération cognitive et fonctionnelle, accentués par le manque d'assistance dans la vie quotidienne. Dans l'hypothèse que la démence pouvait masquer l'effet d'autres variables, les mêmes auteurs ont mené une étude en excluant les

sujets déments de leur analyse (Luppa 2010). Ils ont recherché les facteurs prédictifs d'entrée en institution chez 754 sujets non déments de 75 ans et plus, vivant à domicile, recrutés dans l'étude Leipzig Longitudinal Study of the Aged (Leila75+), suivis pendant 7 ans (entre 1998 et 2005). Les facteurs à l'inclusion significativement associés à l'entrée ultérieure en institution étaient l'âge, vivre seul, l'altération cognitive et fonctionnelle, un épisode dépressif majeur, un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, la présence d'aide à domicile et un nombre bas de visites auprès de spécialistes. Le risque relatif pour la dépression était le plus élevé (9,91 ; IC₉₅ = 2,02-48,5).

Dans toutes ces études, la symptomatologie dépressive était mesurée à l'inclusion, parfois plusieurs années avant l'admission en institution. L'inconsistance des résultats retrouvée dans la revue de littérature de Luppa (2009), peut également être liée à l'absence de prise en compte du caractère évolutif de la symptomatologie dépressive. Notre étude ne permet pas de conclure sur la temporalité entre symptomatologie dépressive et entrée en institution, mais il est important de souligner que l'association était particulièrement forte pour les évolutions les moins favorables (« dépression émergente » et « dépression persistante »).

De nombreuses études ont rapporté des prévalences élevées de dépression en institution. Dans sa revue de littérature, Djernes (2006) trouve des prévalences en institution de 14 à 42 % pour les épisodes dépressifs majeurs, et de 11 à 48 % pour la présence d'une symptomatologie dépressive, bien au-dessus des prévalences retrouvées en population générale (épisodes dépressifs majeurs: 1-9 %, symptomatologie dépressive : 1,5-49 %). Peu d'études ont cependant exploré l'effet de l'entrée en institution sur l'humeur. Achterberg et al. (2006) ont montré chez 562 nouveaux résidents de 65 institutions aux Pays Bas que 27 % présentaient un trouble dépressif à leur admission (avec une prévalence plus élevée chez les résidents venant de leur domicile par rapport à ceux venant de l'hôpital). Pour environ 70 %, l'humeur était inchangée par rapport à celle présentée avant l'admission ; elle était améliorée pour environ 10 % et s'était dégradée pour 20 %. Xiu-Ying (2012) a réalisé une méta-analyse des relations entre risque de dépression et lieu de vie des personnes âgées. Vivre en institution était un facteur de risque de dépression par rapport au fait de vivre au domicile, en terme de prévalence (OR=1,86 ; IC95%=0,94-8,94) mais surtout d'incidence (RR=1,94 ; IC95%=1,18-3,20). L'entrée en institution peut donc constituer un facteur de

risque de dépression. Cependant notre étude suggère que pour certains l'entrée en institution pourrait être un facteur d'amélioration de leur symptomatologie dépressive. Ceci peut-être lié à la possibilité d'un meilleur dépistage ou bien à l'effet positif de l'entourage. Etant donné le recours de plus en plus important aux institutions, l'exploration de l'évolution à court et long terme de la symptomatologie dépressive après admission en institution mérite d'être l'objet de prochaines études.

5.3 Limites

➤ Validité externe : sélection et généralisation

- Sélection de la population d'étude

La population incluse dans la cohorte PAQUID était un échantillon représentatif des personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile en Gironde et Dordogne. L'extrapolation à la population âgée en général doit cependant être faite avec réserve. En effet, des divergences entre régions et pays peuvent exister.

De plus, l'exclusion des sujets n'ayant qu'une seule évaluation de la symptomatologie dépressive au cours du suivi a entraîné une sélection initiale de sujets à moindre risque de dépression (plus jeunes, en meilleure santé, moins déments, moins dépendants). En particulier, la prévalence de la démence à l'inclusion était bien supérieure chez les sujets exclus par rapport aux sujets inclus (7 % vs. 1 % ; notamment, 50 % chez les 48 participants n'ayant aucune évaluation de la CES-D au cours du suivi). Pour cette raison, ou pour d'autres, ces sujets ont, dans la majorité des cas, quitté l'étude après la première visite d'inclusion, malgré les relances des investigateurs.

Dans la mesure où nous étudions des trajectoires évolutives, cette sélection était inévitable (au moins deux points de suivi nécessaires pour déterminer une évolution). Il est impossible de le confirmer mais si cette sélection initiale a eu une influence, c'est plus probablement en entraînant une sous-estimation de la proportion des sujets classés dans les trajectoires les moins favorables ainsi qu'une sous-estimation des valeurs initiales des scores à la CES-D.

Par ailleurs, nos résultats étaient cohérents par rapport à ceux des études similaires.

- Effet de l'attrition

L'analyse de données longitudinales pose des problèmes statistiques liés aux données manquantes induites par l'absence de réponse de certains sujets à certains suivis. En particulier, le suivi longitudinal de populations âgées confronte au problème plus spécifique et inévitable de l'attrition de la cohorte liée au décès des participants.

Il est important de souligner que dans la cohorte PAQUID, l'attrition non liée au décès était modérée et la mortalité était superposable à la mortalité en France sur la même période (Dartigues 2012). Dans notre population d'étude, l'absence de mesure de la CES-D était liée dans la majorité des cas (85 % ou plus à chaque temps de suivi) à l'absence du sujet, du fait de son refus du suivi (notamment en début d'étude) ou de son décès (raison majoritaire, notamment au fur et à mesure du suivi). Par rapport aux sujets vus, les sujets non vus avaient tendance à être plus âgés, plus souvent déments, en plus mauvaise santé et avec des niveaux de symptomatologie dépressive plus élevés au temps précédent. Ces différences étaient peu marquées pour les sujets non vus vivants et plus marquées pour les sujets non vus décédés. 90 % ou plus des sujets vus répondaient à la CES-D sauf en fin de suivi, aux temps T₁₇ et T₂₀ pour lesquels la CES-D était remplie respectivement par 80 et 75 % des sujets vus. Les sujets vus mais ne remplissant pas la CES-D étaient plus âgés, plus souvent dépendants et déments.

Le modèle que nous avons utilisé, le GBTM, autorise des données manquantes intermittentes et des trajectoires incomplètes, en considérant que ces données manquantes le sont de façon aléatoire (Missing At Random, MAR), c'est-à-dire que, conditionnellement aux données observées, la non réponse est indépendante de la variable non observée. Le GBTM fait ainsi l'hypothèse que l'appartenance aux trajectoires est indépendante de données manquantes intermittentes. Dans notre travail, 9 % des sujets avaient un suivi complet (9 scores renseignés), 63 % avaient un suivi incomplet (2 à 8 scores renseignés) avec des mesures obtenues de façon consécutive et 28 % avaient des scores renseignés de façon intermittente.

En revanche, il a été démontré qu'en cas d'attrition variable d'un groupe de trajectoire à l'autre (attrition informative), les estimations calculées par le GBTM pouvaient être biaisée ; en particulier, lorsque des trajectoires sont mal séparées et que la probabilité d'attrition est plus importante dans le groupe le plus petit. Dans ce cas, la forme des trajectoires (origine et

pente) n'est pas affectée mais l'estimation de la taille des groupes peut être biaisée (Haviland 2011).

Dans notre travail, l'attrition était fortement liée au décès, et les études 1 et 2 montrent que le décès était significativement plus fréquent dans les groupes de trajectoires de niveaux de dépression les plus hauts, qui étaient ceux contenant les plus petits effectifs.

Il se peut donc que l'attrition dans notre étude soit informative et que l'estimation de la taille de nos groupes soit biaisée. Dans ce cas il est plus probable que ce biais soit dans le sens d'une sous-estimation des effectifs des trajectoires les plus hautes par sélection au fur et à mesure du suivi des individus ayant des scores de dépression les plus bas.

- CES-D incomplètement remplies

Certaines CES-D étaient renseignées de façon incomplète. Cependant ce phénomène était plutôt rare (moins de 6 % à chaque suivi et 4 % sur l'ensemble du suivi). Dans la moitié des cas de CES-D incomplète, seul un item était manquant. Il est peu probable que cela ait influencé le nombre et la forme des trajectoires, ni les facteurs associés à celles-ci. On a pu éventuellement sous-estimer les scores à la CES-D notamment chez les plus âgés, en fin d'étude. Malgré cela, on observait une augmentation des scores avec le temps et l'âge.

Par acquis de conscience, nous avons conduit deux analyses de sensibilité : nous avons appliqué le GBTM en éliminant d'une part les échelles incomplètes et en imputant d'autre part les résultats manquant en utilisant une règle de 3. Les formes des trajectoires ainsi identifiées n'étaient pas affectées et les tailles des groupes étaient similaires.

- Mesure de la symptomatologie dépressive par la CES-D

L'échelle CES-D a été mise au point afin de réaliser des études épidémiologiques de la symptomatologie dépressive en population générale. Elle a pour objectif d'en évaluer l'intensité actuelle et de ce fait s'intéresse à la fréquence de survenue des symptômes au cours de la semaine écoulée.

L'utilisation de cette échelle tous les 2-3 ans a pu nous faire passer à côté de mouvements thymiques intercurrents.

De plus, il ne s'agit pas d'un outil diagnostique. Notre extrapolation à des notions de « dépression émergente » ou « dépression persistante » doit être considérée avec prudence. C'est pourquoi nous avons maintenu ces termes entre guillemets au cours de ce travail.

En outre, la CES-D a bénéficié d'une validation en langue française et de travaux de validation chez des personnes âgées dans plusieurs pays mais jamais en population française âgée. Cependant, l'objectif de notre étude était bien d'explorer l'évolution des symptômes dépressifs, dans une approche plus dimensionnelle que catégorielle. L'utilisation des seuils n'était pas centrale dans notre travail. Par ailleurs, on peut trouver rassurant que les trajectoires d'intensité élevée se situent au-dessus des seuils respectifs pour les hommes et pour les femmes.

➤ Stratégie d'analyse

Les troubles de l'humeur sont caractérisés par l'alternance d'épisodes thymiques et de période de rémission. Dans notre travail, il n'était pas possible de saisir de telles évolutions fluctuantes de la symptomatologie dépressive. En effet, le GBTM modélise le lien entre le temps et la variable d'intérêt selon une relation polynomiale qui ne peut décrire une évolution cyclique. De plus, il est peu probable que les cycles correspondent à une date ou un âge donnés et il aurait fallu regrouper les sujets en fonction de la forme des trajectoires plutôt qu'en fonction du temps. Ceci requiert d'autres méthodes.

Par ailleurs, notre méthode n'a pas permis de déterminer le sens de l'association entre appartenance à un groupe de trajectoire et survenue des deux évènements évolutifs qu'étaient l'entrée en institution et le diagnostic de démence au cours du suivi. En effet, ces sujets étaient encore suivis même après la survenue de ces évènements et leurs scores à la CES-D participaient à l'estimation des trajectoires. Il était donc impossible de déterminer si l'appartenance à la trajectoire entraînait la survenue de l'évènement ou l'inverse. Il faudrait pour cela des analyses complémentaires, par exemple l'identification de trajectoires avant ou après la survenue de l'évènement.

Enfin nous avons limité nos analyses à l'étude de l'effet de certaines variables à l'inclusion sur l'appartenance aux groupes de trajectoire. Nous pensons que nous avons bien exploité toutes les données à notre disposition. Cependant, il aurait pu être intéressant de pouvoir explorer si l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs était associée à l'hétérogénéité symptomatologique et si certains items prédisaient plus particulièrement une évolution par rapport à une autre. Malheureusement nous avons été freinés par le fait que la CES-D apparaissait très homogène dans notre population avec une seule dimension émergente à l'inclusion.

Il aurait également été intéressant de pouvoir étudier l'influence de plus de variables dépendantes du temps et d'ajuster nos trajectoires sur ces variables. Ceci n'était pas l'objectif de notre travail et nécessiterait d'autres analyses avec une complexité supplémentaire de la modélisation.

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif d'améliorer nos connaissances de l'histoire naturelle de la dépression de la personne âgée.

Les forces de cette étude résident dans la population étudiée, la mesure du trouble considéré, la méthode d'analyse utilisée et l'originalité de ses résultats.

En effet, même si nous avons sélectionné un échantillon de la cohorte initiale, l'étude PAQUID était une large étude populationnelle qui a inclus des sujets représentatifs de la population générale âgée et les a suivis pendant une durée permettant de couvrir la période de vie ciblée par notre travail. Malgré ses limites, l'évaluation par la CES-D a permis une approche dimensionnelle du trouble dépressif et ainsi d'observer l'émergence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs en évitant les critères actuels de définition de la dépression moins pertinents en population âgée. De plus, nous avons utilisé une méthode d'analyse de données longitudinales moderne, adaptée à la complexité de la population âgée et du trouble dépressif dans cette population. Nous avons ainsi confirmé et décrit l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population âgée. Nous avons également approfondi l'étude des facteurs prédictifs des trajectoires évolutives. Et pour la première fois, nous avons montré l'association entre ces trajectoires et, d'une part, des événements évolutifs majeurs tels que l'entrée en institution et le décès ; d'autre part, l'évolution de la consommation d'antidépresseur.

En décrivant l'histoire naturelle des symptômes dépressifs dans une population générale âgée, ce travail ouvre différentes perspectives tant sur le plan pratique que scientifique.

Tout d'abord, nous fournissons une représentation de la répartition et de l'évolution des symptômes dépressifs chez les sujets âgés en population générale au cours des deux dernières décennies : alors que la majorité des personnes restait indemne de symptômes dépressifs cliniquement significatifs au cours de leur vieillesse, la tendance générale était à l'augmentation des niveaux de symptomatologie dépressive avec l'âge, et environ une personne sur dix suivait une trajectoire compatible avec un diagnostic de dépression chronique, proportion préoccupante au regard des conséquences d'une telle pathologie. Améliorer les conditions de vie des plus âgés et notre regard sur cette période de la vie pourrait contribuer à inverser ces tendances.

De plus, nos études participent à la détermination de groupes de sujets à plus haut risque d'évolution défavorable au regard des symptômes dépressifs (croissants ou constamment intenses). Elles permettent ainsi de cibler les actions de prévention à des sujets aisément identifiables en pratique clinique : hommes ayant des antécédents de dépression, femmes consommatrices de benzodiazépine, femmes « aidantes naturelles », personnes dyspnéiques, et plus généralement sujets polymédiqués ou en perte d'autonomie.

Notre travail encourage également à poursuivre les efforts concernant la prise en charge de nos aînés afin de l'adapter à chacun en fonction de ses besoins en matière de soins ou de lieu de vie. En effet, contrairement à certaines idées reçues, l'entrée en institution n'augmentait pas l'intensité de la symptomatologie dépressive mais au contraire semblait la diminuer chez les hommes les plus déprimés. Par ailleurs, la consommation de benzodiazépine restait élevée dans cette population fragile et les proportions de sujets atteignant des intensités de symptomatologie dépressive compatible avec un diagnostic de dépression mais non traitées par antidépresseur ou sans efficacité étaient non négligeable. Cependant certains de ces « déprimés non traités » semblaient s'améliorer sans. Ceci incite à questionner sans cesse nos outils de prise en charge.

Enfin, notre travail fournit des axes de recherches à venir : Y a-t-il un lien entre hétérogénéité symptomatologique et hétérogénéité évolutive de la dépression chez les sujets âgés ? Peut-on prédire des trajectoires de dépression après entrée en institution ? après un diagnostic de démence ? La consommation d'antidépresseur modifie-t-elle l'association entre évolution des symptômes dépressifs et évènements évolutifs tels que le décès ou la démence ? Dans quelle mesure l'humeur constitue-t-elle un des aspects composite d'un vieillissement « réussi » ? Ces questions pourraient constituer le point de départ d'autres travaux de recherche.

*“It is not enough for a great nation merely to have added new years to life; our objective must also be to add new life to those years”*⁸ aurait dit J-F Kennedy en 1963. Cela reste le défi de nos sociétés pour les décennies à venir.

⁸ « il n’est pas suffisant pour une grande nation d’ajouter de nouvelles années à la vie ; notre objectif doit être d’ajouter une nouvelle vie à ces années » (Kennedy JF: Special message to the Congress on the needs of the nation’s senior citizens, Feb 21, 1963)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Achterberg W, Pot AM, Kerkstra A, Ribbe M.** Depressive symptoms in newly admitted nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* **2006**; 21(12):1156-62.
- Adam S, Joubert S, Missotten P.** L'âgisme et le jeunisme : conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs! *Rev Neuropsych* **2013**; 5 (1):4-8.
- Afram B, Stephan A, Verbeek H, Bleijlevens MH, Suhonen R, Sutcliffe C, Raamat K, Cabrera E, Soto ME, Hallberg IR, Meyer G, Hamers JP.** Reasons for institutionalization of people with dementia: informal caregiver reports from 8 European countries. *J Am Med Dir Assoc* **2013**; 15(2):108-16.
- Akincigil A, Olsson M, Walkup JT, Siegel MJ, Kalay E, Amin S, Zurlo KA, Crystal S.** Diagnosis and treatment of depression in older community-dwelling adults: 1992-2005. *J Am Geriatr Soc* **2011**; 59(6):1042- 51.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA.** Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* **1988**; 23(3):271-84.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M.** Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **1997a**; 154(4):562-5.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M.** 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* **1997b**; 54(10):915-22.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, 3rd, Carpenter D, Docherty JP.** The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* **2001**; Spec No Pharmacotherapy:1-86.
- Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainscott C, Krishnan KR.** Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry* **2002**; 52(6):543-58.
- Alexopoulos GS.** Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry* **2003**; 64 Suppl 14:18-23.
- Alexopoulos GS.** Depression in the elderly. *The Lancet* **2005**; 365(9475):1961-70.
- Alexopoulos GS, Kelly RE.** Research advances in geriatric depression. *World Psychiatry* **2009**; 8(3):140-49.
- Alexopoulos GS.** Psychotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry* **2010**; 71(6):e13.
- Alexopoulos GS.** Pharmacotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry* **2011a**; 72(1):e04.
- Alexopoulos GS, Morimoto SS.** The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* **2011b**; 26(11):1109-18.
- Amar E, Balsan D.** Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. *Etudes & Résultats - Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques* **2004**; 285:1-8.

- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF.** Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* **2008**; 64(5):492-8.
- Andreescu C, Chang CC, Mulsant BH, Ganguli M.** Twelve-year depressive symptom trajectories and their predictors in a community sample of older adults. *Int Psychogeriatr* **2008**; 20(2):221-36.
- Aneshensel CS, Botticello AL, Yamamoto-Mitani N.** When caregiving ends: the course of depressive symptoms after bereavement. *J Health Soc Behav* **2004**; 45(4):422-40.
- Anstey KJ, Luszcz MA.** Mortality risk varies according to gender and change in depressive status in very old adults. *Psychosom Med* **2002**; 64(6):880-8.
- Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Laurent F, Jouglu E.** La mortalité par suicide en France en 2006. *Etudes & Résultats - Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques* **2009**; 702:1-8.
- APA (American Psychiatric Association).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition. Traduction française.* Paris: Masson; **1996**.
- APA (American Psychiatric Association).** *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition, text revised. Traduction française.* Paris: Masson; **2003**.
- Aparasu RR, Mort JR, Brandt H.** Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* **2003**; 51(5):671-7.
- Azar AR, Chopra MP, Cho LY, Coakley E, Rudolph JL.** Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* **2011**; 26(1):48-55.
- Bains J, Birks JS, Dening TR.** The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **2002**; (4):CD003944.
- Baldwin RC, Jolley DJ.** The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry* **1986**; 149:574-83.
- Baldwin RC.** Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* **2005**; 20(1):1-11.
- Baldwin RC, Gallagley A, Gourlay M, Jackson A, Burns A.** Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* **2006**; 21(1):57-63.
- Balsis S, Cully JA.** Comparing depression diagnostic symptoms across younger and older adults. *Aging Ment Health* **2008**; 12(6):800-6.
- Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JF.** A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disabil Rehabil* **2000**; 22(7):308-17.
- Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM.** Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord* **2012**; 136(3):789-96.

- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C.** Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* **2004**; 66(6):802-13.
- Bazin N.** Syndrome de glissement : un équivalent dépressif ? *Rev Geriatr* **2002**; 27(5):371-2.
- Beekman AT, Deeg DJ, Smit JH, van Tilburg W.** Predicting the course of depression in the older population: results from a community-based study in The Netherlands. *J Affect Disord* **1995**; 34(1):41-9.
- Beekman AT, Copeland J, Prince M.** Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* **1999**; 174(4):307-11.
- Beekman AT, Geerlings S, Deeg D, Smit J, Schoevers R, de Beurs E, Braam A, Penninx B, van Tilburg W.** The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* **2002**; 59(7):605-11.
- Bianchi H, Gagey J, Moreigne J, Balbo G, Poivet D, Thomas L.** *La question du vieillissement : perspectives psychanalytiques*. Paris: Dunod; **1989**.
- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, Pariente A.** Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* **2012**; 345:e6231.
- Blanpain N, Chardon O.** Projections de population à l'horizon 2060. *INSEE Première*. 2010; 1320:1-4. <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1320/ip1320.pdf>.
- Blazer DG, Hybels CF, Simonsick EM, Hanlon JT.** Marked differences in antidepressant use by race in an elderly community sample: 1986-1996. *Am J Psychiatry* **2000**; 157(7):1089-94.
- Blazer D.** Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2003**; 58(3):249-65.
- Blazer DG, Hybels CF.** Origins of depression in later life. *Psychological Medicine* **2005a**; 35:1241-52.
- Blazer DG, Hybels CF, Fillenbaum GG, Pieper CF.** Predictors of antidepressant use among older adults: have they changed over time? *Am J Psychiatry* **2005b**; 162(4):705-10.
- Blazer DG, Hybels CF.** Shortness of breath as a predictor of depressive symptoms in a community sample of older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* **2010**; 25(10):1080-84.
- Braam AW, Copeland JR, Delespaul PA, Beekman AT, Como A, Dewey M, Fichter M, Holwerda TJ, Lawlor BA, Lobo A, Magnusson H, Prince MJ, Reischies F, Wilson KC, Skoog I.** Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: Results from the EURODEP concerted action. *J Affect Disord* **2014**; 155:266-72.
- Braut MC, Meuleman B, Bracke P.** Depressive symptoms in the Belgian population: disentangling age and cohort effects. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **2012**; 47(6):903-15.
- Breslau N.** Depressive symptoms, major depression, and generalized anxiety: a comparison of self-reports on CES-D and results from diagnostic interviews. *Psychiatry Res* **1985**; 15(3):219-29.

- Brio M.** *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes.* Assemblée Nationale. 22 juin 2006.
<http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf>
- Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P.** Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord* 2001; 66(2-3):225-36.
- 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):589-96.
- Brommelhoff 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):373-84.
- Brown SL, Salive ME, Guralnik JM, Pahor M, Chapman DP, Blazer D.** Antidepressant use in the elderly: association with demographic characteristics, health-related factors, and health care utilization. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(3):445-53.
- Brugha TS, Bebbington PE, Singleton N, Melzer D, Jenkins R, Lewis G, Farrell M, Bhugra D, Lee A, Meltzer H.** Trends in service use and treatment for mental disorders in adults throughout Great Britain. *Br J Psychiatry* 2004; 185:378-84.
- Buchtemann D, Lupp M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S.** Incidence of late-life depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 142(1-3):172-9.
- Butler R, Collins E, Katona C, Orrell M.** Does a teaching programme improve general practitioners management of depression in the elderly? *J Affect Disord* 1997; 46(3):303-8.
- Butler R, Collins E, Katona C, Orrell M.** How do general practitioners select antidepressants for depressed elderly people? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(7):610-3.
- Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG, Reynolds CF, 3rd, Becker JT.** The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(6):587-95.
- Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, DeKosky ST, Becker JT.** Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10(3):345-57.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML.** High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5):489-96.
- Byers AL, Yaffe K.** Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(6):323-31.
- Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K.** Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012a; 20(8):664-72.

- Byers AL, Vittinghoff E, Lui LY, Hoang T, Blazer DG, Covinsky KE, Ensrud KE, Cauley JA, Hillier TA, Fredman L, Yaffe K.** Twenty-year depressive trajectories among older women. *Arch Gen Psychiatry* **2012b**; 69(10):1073-9.
- Byers AL, Arean PA, Yaffe K.** Low use of mental health services among older Americans with mood and anxiety disorders. *Psychiatr Serv* **2012c**; 63(1):66-72.
- Cacioppo JT, Hawkley LC, Thisted RA.** Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychol Aging* **2010**; 25(2):453-63.
- Callahan CM, Wolinsky FD.** The effect of gender and race on the measurement properties of the CES-D in older adults. *Med Care* **1994**; 32(4):341-56.
- Camus V, de Mendonca Lima CA, Gaillard M, Simeone I, Wertheimer J.** Are personality disorders more frequent in early onset geriatric depression? *J Affect Disord* **1997**; 46(3):297-302.
- Caradec V.** *Sociologie de la vieillesse et du vieillissement. 2^{ème} édition.* Paris: Armand Colin; **2010**.
- Cassie KM, Sanders S.** Familial caregivers of older adults. *J Gerontol Soc Work* **2008**; 50 Suppl 1:293-320.
- Chiao C, Weng LJ, Botticello A.** Do older adults become more depressed with age in Taiwan? The role of social position and birth cohort. *J Epidemiol Community Health* **2009**; 63(8):625-32.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* **2003**; 289(19):2560-72.
- 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):631-51.
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE.** Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* **2000**; 160(21):3278-85.
- Clément J.** Psychopathologie du sujet âgé. In: Guelfi JD, Rouillon F. *Manuel de psychiatrie. 2^{ème} édition.* Paris: Masson; **2012**: 539-46.
- 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):1182-9.
- Cole MG, Dendukuri N.** Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* **2003**; 160(6):1147-56.
- Cole MG, McCusker J, Ciampi A, Windholz S, Latimer E, Belzile E.** The prognosis of major and minor depression in older medical inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* **2006**; 14(11):966-75.

- Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED.** Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *Am J Psychiatry* **1996**; 153(8):1001-8.
- Crystal S, Sambamoorthi U, Walkup JT, Akincigil A.** Diagnosis and treatment of depression in the elderly medicare population: predictors, disparities, and trends. *J Am Geriatr Soc* **2003**; 51(12):1718-28.
- Cuijpers P, van Straten A, Smit F.** Psychological treatment of late-life depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* **2006**; 21(12):1139-49.
- Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, Britton PG, Ferrier IN, McAllister VA, Marsh VR, Moore PB.** Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. *Biol Psychiatry* **1998**; 44(1):34-46.
- Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rigal B, Bedry R, Alperovitch A.** Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol* **1991**; 147(3):225-30.
- Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, Michel P, Salamon R.** The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology* **1992**; 11 Suppl 1:14-8.
- Dartigues JF, Helmer C, Letenneur L, Peres K, Amieva H, Auriacombe S, Orgogozo JM, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Richard-Harston S, Delva F, Foubert-Samier A, Barberger-Gateau P.** Paquid 2012: illustration et bilan. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* **2012**; 10(3):325-31.
- Davidson H, Feldman PH, Crawford S.** Measuring depressive symptoms in the frail elderly. *J Gerontol* **1994**; 49(4):P159-64.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM.** Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* **2000**; 57(11):1071-6.
- De Leo D, Padoani W, Scocco P, Lie D, Bille-Brahe U, Arensman E, Hjelmeland H, Crepet P, Haring C, Hawton K, Lonnqvist J, Michel K, Pommereau X, Querejeta I, Phillipe J, Salander-Renberg E, Schmidtke A, Fricke S, Weinacker B, Tamesvary B, Wasserman D, Faria S.** Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry* **2001**; 16(3):300-10.
- Diniz BS, Nunes PV, Machado-Vieira R, Forlenza OV.** Current pharmacological approaches and perspectives in the treatment of geriatric mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* **2011**; 24(6):473-7.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF, 3rd.** Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* **2013**; 202(5):329-35.

- Djernes JK.** Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* **2006**; 113(5):372-87.
- Donoghue J, Tylee A.** The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK. *Br J Psychiatry* **1996**; 168(2):164-8.
- Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB.** Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* **2010**; 75(1):27-34.
- Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, Alperovitch A.** Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am J Epidemiol* **1996**; 144(7):634-41.
- Egberts AC, Leufkens HG, Hofman A, Hoes AW.** Incidence of antidepressant drug use in older adults and association with chronic diseases: the Rotterdam Study. *Int Clin Psychopharmacol* **1997**; 12(4):217-23.
- Enache D, Winblad B, Aarsland D.** Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry* **2011**; 24(6):461-72.
- Feinberg T, Goodman B.** Affective illness, dementia, and pseudodementia. *J Clin Psychiatry* **1984**; 45(3):99-103.
- Ferrey G, Le Goues G.** *Psychopathologie du sujet âgé*. Paris: Masson; **2000**.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH.** Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* **2003**; 163(22):2716-24.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **1975**; 12(3):189-98.
- Fourcade F, Gonzalez L, Rey S, Husson M.** La santé des femmes en France. *Etudes & Résultats - Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques* **2013**; 834:1-6.
- Freud S.** De la psychothérapie. In: *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse VI*. Paris; Presses Universitaires de France; **1905**:45-58.
- 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(2):116-26.
- Fuhrer R, Rouillon F.** La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol* **1989**; 4:163-6.
- Galatzer-Levy IR, Bonanno GA.** Beyond normality in the study of bereavement: heterogeneity in depression outcomes following loss in older adults. *Soc Sci Med* **2012**; 74(12):1987-94.

- Gale CR, Sayer AA, Cooper C, Dennison EM, Starr JM, Whalley LJ, Gallacher JE, Ben-Shlomo Y, Kuh D, Hardy R, Craig L, Deary IJ.** Factors associated with symptoms of anxiety and depression in five cohorts of community-based older people: the HALCYON (Healthy Ageing across the Life Course) Programme. *Psychol Med* **2011**; 41(10):2057-73.
- Gallagher D, Mhaolain AN, Greene E, Walsh C, Denihan A, Bruce I, Golden J, Conroy RM, Kirby M, Lawlor BA.** Late life depression: a comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* **2010**; 25(10):981-7.
- Gallagher D, Savva GM, Kenny R, Lawlor BA.** What predicts persistent depression in older adults across Europe? Utility of clinical and neuropsychological predictors from the SHARE study. *J Affect Disord* **2013**; 147(1-3):192-7.
- Gallo JJ, Rabins PV, Lyketsos CG, Tien AY, Anthony JC.** Depression without sadness: functional outcomes of nondysphoric depression in later life. *J Am Geriatr Soc* **1997**; 45(5):570-8.
- Ganguli M, Mulsant B, Richards S, Stoehr G, Mendelsohn A.** Antidepressant use over time in a rural older adult population: the MoVIES Project. *J Am Geriatr Soc* **1997**; 45(12):1501-3.
- Ganguli M.** Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? *Indian J Psychiatry* **2009**; 51 Suppl 1:S29-34.
- Garrard J, Rolnick S, Nitz N, Luepke L, Jackson J, Fischer L, Leibson C, Bland PC, Heinrich R, Waller LA.** Clinical detection of depression among community-based elderly people with self-reported symptoms of depression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **1998**; 53(2):M92-101.
- Garrido MM, Kane RL, Kaas M, Kane RA.** Use of mental health care by community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* **2011**; 59(1):50-6.
- Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM.** History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* **2008**; 70(15):1258-64.
- Givens JL, Datto CJ, Ruckdeschel K, Knott K, Zubritsky C, Oslin DW, Nyshadham S, Vanguri P, Barg FK.** Older patients' aversion to antidepressants. A qualitative study. *J Gen Intern Med* **2006**; 21(2):146-51.
- Glaesmer H, Riedel-Heller S, Braehler E, Spangenberg L, Lupp M.** Age- and gender-specific prevalence and risk factors for depressive symptoms in the elderly: a population-based study. *Int Psychogeriatr* **2011**; 23(8):1294-300.
- Grabovich A, Lu N, Tang W, Tu X, Lyness JM.** Outcomes of subsyndromal depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **2010**; 18(3):227-35.
- Grace J, O'Brien JT.** Association of life events and psychosocial factors with early but not late onset depression in the elderly: implications for possible differences in aetiology. *Int J Geriatr Psychiatry* **2003**; 18(6):473-8.

- Gum AM, Iser L, King-Kallimanis BL, Petkus A, DeMuth A, Schonfeld L.** Six-month longitudinal patterns of mental health treatment utilization by older adults with depressive symptoms. *Psychiatr Serv* **2011**; 62(11):1353-60.
- Hanon C, Montagnier D, Clément J.** Utilisation des psychotropes chez le sujet âgé. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale. Traité de Médecine Akos*. Paris: Masson; **2009**:7-0321.
- Haringsma R, Engels GI, Beekman AT, Spinhoven P.** The criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. *Int J Geriatr Psychiatry* **2004**; 19(6):558-63.
- Harris Y, Cooper JK.** Depressive symptoms in older people predict nursing home admission. *J Am Geriatr Soc* **2006**; 54(4):593-7.
- Harwood D, Jacoby R.** Suicide chez les sujets âgés. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale. Psychiatrie*. Paris: Masson; **2006**: Vol 37-500-A-80.
- Haviland AM, Jones BL, Nagin DS.** Group-based trajectory modeling extended to account for nonrandom participant attrition. *Sociol Methods Res* **2011**; 40:367-90.
- Hazif-Thomas C, Thomas P.** Démotivation et troubles conatifs chez le sujet âgé dépendant. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* **2004**; 2(2):93-105.
- Hazif-Thomas C, Reber G, Bonvalot T, Thomas P.** Syndrome dysexécutif et dépression tardive. *Ann Med Psychol* **2005**; 163:569-76
- Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ.** Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* **2012**; 200(4):275-81.
- Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, Mackinnon AJ, Jorm AF, Christensen H, Rodgers B.** The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med* **1997**; 27(1):119-29.
- Hertzog C, Van Alstine J, Usala PD, Hultsch DF, Dixon R.** Measurement properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in older populations. *Psychol Assessment* **1990** 2(1):64-72.
- Himmelfarb S, Murrell SA.** Reliability and validity of five mental health scales in older persons. *J Gerontol* **1983**; 38(3):333-9.
- Hsu HC.** Physical function trajectories, depressive symptoms, and life satisfaction among the elderly in Taiwan. *Aging Ment Health* **2009**; 13(2):202-12.
- Hsu HC.** Group-based trajectories of depressive symptoms and the predictors in the older population. *Int J Geriatr Psychiatry* **2012a**; 27(8):854-62.
- Hsu HC, Jones BL.** Multiple trajectories of successful aging of older and younger cohorts. *Gerontologist* **2012b**; 52(6):843-56.

- Hsu WC, Hsu HC.** The effects of comorbidities on the trajectory of depressive symptoms among older adults in Taiwan. *J Psychosom Res* **2013**; 75(5):414-8.
- Huang JF, Wong RH, Chen CC, Mao IF, Huang CC, Chang WH, Wang L.** Trajectory of depression symptoms and related factors in later life--a population based study. *J Affect Disord* **2011**; 133(3):499-508.
- Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C.** Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* **2012**; 10(2):134-41.
- Hybels C, Blazer D.** Epidemiology and Geriatric Psychiatry. In: *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. Tsuang M, Tohen M. New York: John Wiley & Sons; **2002**:603-28.
- Hybels CF, Blazer DG, Pieper CF, Landerman LR, Steffens DC.** Profiles of depressive symptoms in older adults diagnosed with major depression: latent cluster analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* **2009a**; 17(5):387-96.
- Hybels CF, Blazer DG, Landerman LR, Steffens DC.** Heterogeneity in symptom profiles among older adults diagnosed with major depression. *Int Psychogeriatr* **2012**; 23(6):906-22.
- Hybels CF, Landerman LR, Blazer DG.** Latent subtypes of depression in a community sample of older adults: can depression clusters predict future depression trajectories? *J Psychiatr Res* **2013**; 47(10):1288-97.
- Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY.** The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev* **2008**; 115(2):291-313.
- Janssen DJ, Spruit MA, Leue C, Gijzen C, Hameleers H, Schols JM, Wouters EF.** Symptoms of anxiety and depression in COPD patients entering pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis* **2010**; 7(3):147-57.
- Jaussett I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Peres K, Ritchie K, Besset A, Dauvilliers Y.** Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep* **2011**; 34(8):1103-10.
- Jellinger KA.** Organic bases of late-life depression: a critical update. *J Neural Transm* **2013**; 120(7):1109-25.
- Jones PB, Nagin DS, Roeder K.** A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. *Sociol Methods Res* **2001**; 29:374-93.
- Jones PB, Nagin DS.** Advances in group-based trajectory modeling and a SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res* **2007**; 35:542-71.
- Jorm AF.** Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* **2000**; 46(4):219-27.

- Jorm AF.** History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* **2001**; 35(6):776-81.
- Jost BC, Grossberg GT.** The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* **1996**; 44(9):1078-81.
- Jungwirth S, Fischer P, Weissgram S, Kirchmeyr W, Bauer P, Tragl KH.** Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *J Am Geriatr Soc* **2004**; 52(2):263-8.
- Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J.** Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* **2003**; 60(9):897-903.
- Katz S.** Assessing self maintenance: activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* **1983**; 31:721-7.
- Kennedy GJ, Kelman HR, Thomas C.** Persistence and remission of depressive symptoms in late life. *Am J Psychiatry* **1991**; 148(2):174-8.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS.** The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* **2003**; 289(23):3095-105.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL.** Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* **1972**; 25(6):329-43.
- Khater M, Richa S, Stephan E.** Le syndrome de glissement. *Neurol Psychol Geriatr* **2005**; 5 (28):44-9.
- Klap R, Unroe KT, Unutzer J.** Caring for mental illness in the United States: a focus on older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **2003**; 11(5):517-24.
- Kohn R, Epstein-Lubow G.** Course and outcomes of depression in the elderly. *Curr Psychiatry Rep* **2006**; 8(1):34-40.
- Kok RM, van Baarsen C, Nolen WA, Heeren TJ.** Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry* **2009a**; 24(11):1299-303.
- Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ.** Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* **2012**; 141(2-3):103-15.
- Kotlyar M, Dysken M, Adson DE.** Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* **2005**; 3(4):288-300.
- Krishnan KR, McDonald WM.** Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses* **1995a**; 44(2):111-5.
- Krishnan KR, Hays JC, Tupler LA, George LK, Blazer DG.** Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *Am J Psychiatry* **1995b**; 152(5):785-8.
- Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Hybels CF, Blazer DG.** Trajectory classes of depressive symptoms in a community sample of older adults. *Acta Psychiatr Scand* **2011**; 125(6):492-501.

- Kuehner C.** Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* **2003**; 108(3):163-74.
- Kuo SY, Lin KM, Chen CY, Chuang YL, Chen WJ.** Depression trajectories and obesity among the elderly in Taiwan. *Psychol Med* **2011**; 41(8):1665-76.
- Law RW, Sbarra DA.** The effects of church attendance and marital status on the longitudinal trajectories of depressed mood among older adults. *J Aging Health* **2009**; 21(6):803-23.
- Lawrenson R, Tyrer F, Newson R, Farmer R.** The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressant compared. *J Affect Disord* **2000**; 59(2):149-57.
- Lawton M, Brody E.** Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* **1969**; 9(3):179-86.
- Lee SY, Franchetti MK, Imanbayev A, Gallo JJ, Spira AP, Lee HB.** Non-pharmacological prevention of major depression among community-dwelling older adults: a systematic review of the efficacy of psychotherapy interventions. *Arch Gerontol Geriatr* **2012**; 55(3):522-9.
- Lernfelt B, Samuelsson O, Skoog I, Landahl S.** Changes in drug treatment in the elderly between 1971 and 2000. *Eur J Clin Pharmacol* **2003**; 59(8-9):637-44.
- Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, Allen NB.** Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychol Aging* **1997**; 12(2):277-87.
- Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, Bowen JD, Crane PK, Larson EB.** Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* **2011**; 68(9):970-7.
- Li LW.** From caregiving to bereavement: trajectories of depressive symptoms among wife and daughter caregivers. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **2005**; 60(4):P190-8.
- Li X, Wang W, Gao Q, Wu L, Luo Y, Tang Z, Guo X.** The trajectories and correlation between physical limitation and depression in elderly residents of Beijing, 1992-2009. *PLoS One* **2012**; 7(8):e42999.
- Liang J, Xu X, Quinones AR, Bennett JM, Ye W.** Multiple trajectories of depressive symptoms in middle and late life: racial/ethnic variations. *Psychol Aging* **2011**; 26(4):761-77.
- Licht-Strunk E, van der Windt DA, van Marwijk HW, de Haan M, Beekman AT.** The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. *Fam Pract* **2007**; 24(2):168-80.
- Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT.** Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *Br J Psychiatry* **2004**; 184:488-95.

- Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB.** A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* **2008**; 11(1):131-47.
- Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJ, van Tuijl HR, Otte W, Smit F, Hofman A, Stricker BH, Tiemeier H.** Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* **2008**; 65(12):1394-401.
- Luppa M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brahler E, Riedel-Heller SG.** Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing* **2009**; 39(1):31-8.
- Luppa M, Luck T, Matschinger H, König HH, Riedel-Heller SG.** Predictors of nursing home admission of individuals without a dementia diagnosis before admission - results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *BMC Health Serv Res* **2010**; 10:186.
- Luppa M, Sikorski C, Motzek T, Konnopka A, König HH, Riedel-Heller SG.** Health service utilization and costs of depressive symptoms in late life - a systematic review. *Curr Pharm Des* **2012a**; 18(36):5936-57.
- Luppa M, Luck T, König HH, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG.** Natural course of depressive symptoms in late life. An 8-year population-based prospective study. *J Affect Disord* **2012b**; 142(1-3):166-71.
- Lyness JM, Noel TK, Cox C, King DA, Conwell Y, Caine ED.** Screening for depression in elderly primary care patients. A comparison of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. *Arch Intern Med* **1997**; 157(4):449-54.
- Lyness JM, Chapman BP, McGriff J, Drayer R, Duberstein PR.** One-year outcomes of minor and subsyndromal depression in older primary care patients. *Int Psychogeriatr* **2009**; 21(1):60-8.
- Mac Donald A.** Do general practitioners "miss" depression in elderly patients? *Br Med J* **1986**; 292(6532):1365-7.
- Madhusoodanan S, Bogunovic OJ.** Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* **2004**; 3(5):485-93.
- Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE.** Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am J Psychiatry* **2000**; 157(3):360-7.
- Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BW, Zitman FG.** Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol* **2011**; 71(2):263-72.
- Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, Pliskin N, Martin E, Carson V, Janicak PG.** Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* **2003**; 114(6):1125-32.

- McDonnall MC.** The effects of developing a dual sensory loss on depression in older adults: a longitudinal study. *J Aging Health* **2009**; 21(8):1179-99.
- 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):562-8.
- Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, Kulkarni G, Jeste DV.** A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord* **2011**; 129(1-3):126-42.
- Menecier P, Rouaud O, Arezes C, Nasr D, Menecier-Ossia L, Charvet-Blanc A, Ploton L.** Troubles bipolaires et démence : association fortuite ou filiation ? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* **2007**; 5(1):23-34.
- Mirowsky J, Ross CE.** Age and depression. *J Health Soc Behav* **1992**; 33(3):187-205.
- Mitchell AJ, Subramaniam H.** Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* **2005**; 162(9):1588-601.
- Montagnier D, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Rainfray M, Peres K, Lechevallier-Michel N, Fourrier-Reglat A.** Evolution of prevalence of depressive symptoms and antidepressant use between 1988 and 1999 in a large sample of older French people: Results from the personnes ages quid study. *J Am Geriatr Soc* **2006**; 54(12):1839-45.
- Montgomery SA, Asberg M.** A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* **1979**; 134:382-9.
- Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T.** Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ* **2009**; 339:b3999.
- Moride Y, Du Fort GG, Monette J, Ducruet T, Boivin JF, Champoux N, Crott R.** Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics. *J Am Geriatr Soc* **2002**; 50(8):1365-71.
- Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, Leon AC, Solomon D, Coryell W, Endicott J, Alexopoulos GS, Keller MB.** The Course of Depression in Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **2004**; 12(1):22-9.
- Mulsant B, Alexopoulos GS, Reynolds Cd, Katz I, Abrams R, Oslin D, al. e.** Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* **2001**; 16(6):585-92.
- Murphy E.** The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry* **1983**; 142:111-9.
- Myers JK, Weissman MM.** Use of a self-report symptom scale to detect depression in a community sample. *Am J Psychiatry* **1980**; 137(9):1081-4.
- Nagin D.** *Group-based Modeling of Development*. Cambridge: Harvard University Press; **2005**.

- Nagin DS, Odgers CL.** Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol* **2010**; 6:109-38.
- Nandi A, Beard JR, Galea S.** Epidemiologic heterogeneity of common mood and anxiety disorders over the lifecourse in the general population: a systematic review. *BMC Psychiatry* **2009**; 9:31.
- Nelson JC, Devanand DP.** A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* **2011**; 59(4):577-85.
- Neuman A, Gunnbjornsdottir M, Tunsater A, Nystrom L, Franklin KA, Norrman E, Janson C.** Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: A prospective population study. *Respir Med* **2006**; 100(10):1843-9.
- Newman SC, Hassan AI.** Antidepressant use in the elderly population in Canada: results from a national survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **1999**; 54(10):M527-30.
- Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P.** Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* **2007**; 167(1):60-7.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H.** Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* **2006**; 27(23):2763-74.
- Norton MC, Skoog I, Toone L, Corcoran C, Tschanz JT, Lisota RD, Hart AD, Zandi PP, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC.** Three-year incidence of first-onset depressive syndrome in a population sample of older adults: the Cache County study. *Am J Geriatr Psychiatry* **2006**; 14(3):237-45.
- Nubukpo P, Hartmann J, Clement JP.** Rôle de la personnalité dans la dépression du sujet âgé : différence entre dépression avec ou sans antécédents. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* **2005**; 3(1):63-9.
- O'Brien R.** A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality & Quantity* **2007**; 41:673-90.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé).** *Classification Internationale des Maladie, 9^{ème} révision.* WHO; **1975.**
- Onder G, Liperoti R, Soldato M, Cipriani MC, Bernabei R, Landi F.** Depression and risk of nursing home admission among older adults in home care in Europe: results from the Aged in Home Care (AdHOC) study. *J Clin Psychiatry* **2007**; 68(9):1392-8.

- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D.** Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* **2006**; 63(5):530-8.
- Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V.** Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* **2010**; 18(2):98-116.
- Paranthaman R, Burns AS, Cruickshank JK, Jackson A, Scott ML, Baldwin RC.** Age at onset and vascular pathology in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **2012**; 20(6):524-32.
- Park JH, Lee JJ, Lee SB, Huh Y, Choi EA, Youn JC, Jhoo JH, Kim JS, Woo JI, Kim KW.** Prevalence of major depressive disorder and minor depressive disorder in an elderly Korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *J Affect Disord* **2010**; 125(1-3):234-40.
- Park M, Unutzer J.** Geriatric depression in primary care. *Psychiatr Clin North Am* **2011**; 34(2):469-87.
- Payman V.** Psychotherapeutic treatments in late life. *Curr Opin Psychiatry* **2011**; 24(6):484-8.
- Pei Y, Smith AK, Wang Y, Pan Y, Yang J, Chen Q, Pan W, Bao F, Zhao L, Tie C, Wang J, Zhen W, Zhou J, Ma X.** The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **2012**; 159B(5):560-6.
- Penninx BW, Guralnik JM, Mendes de Leon CF, Pahor M, Visser M, Corti MC, Wallace RB.** Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons > 70 years of age. *Am J Cardiol* **1998**; 81(8):988-94.
- Péruchon M.** L'évolution des compétences somato-psychiques au cours du vieillissement et de la vieillesse. In: Talpin JM. *Cinq paradigmes cliniques du vieillissement*. Dunod: Paris; **2005**.
- Peres K, Jagger C, Matthews FE.** Impact of late-life self-reported emotional problems on Disability-Free Life Expectancy: results from the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Int J Geriatr Psychiatry* **2008**; 23(6):643-9.
- Pinquier C, Ferraud A, Pellerin J.** Dépression de la personne âgée. *Rev Geriatr* **2005**; 30(1):95-103.
- Pirou D, Poullain N, Rochelle S.** La vie en communauté : 1,6 million de personnes en France. *INSEE Première* **2013**; 1434:1-4.
- Pitkala K, Kahonen-Vare M, Valvanne J, Strandberg TE, Tilvis RS.** Long-term changes in mood of an aged population: repeated Zung-tests during a 10-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr* **2003**; 36(2):185-95.
- Polosan M, Palazzolo J, Gallarda T.** *Vieillesse, trouble bipolaire et schizophrénie*. Paris: CNRS Editions; **2006**.

- Pouget R, Yersin B, Wietlisbach V, Bumand B, Bula CJ.** Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging (Milano)* **2000**; 12(4):301-7.
- Prina AM, Deeg D, Brayne C, Beekman A, Huisman M.** The association between depressive symptoms and non-psychiatric hospitalisation in older adults. *PLoS One* **2012**; 7(4):e34821.
- Radloff LS.** The CES-D Scale. A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas* **1977**; 1(3):385-401
- Radloff LS, Teri L.** Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale with older adults. *Clin Gerontol* **1986**; 5:119-36.
- Rajesh R.** Evidence Based Psychotherapies for Late Life Depression. *J Psychother Psychol Disor* **2012**; 1(1):1-2.
- Rajji TK, Mulsant BH, Lotrich FE, Lokker C, Reynolds CF, 3rd.** Use of antidepressants in late-life depression. *Drugs Aging* **2008**; 25(10):841-53.
- Rapp MA, Dahlman 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):691-8.
- Rapp MA, Schnaider-Berri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, Haroutunian V.** Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* **2006**; 63(2):161-7.
- Rapp MA, Gerstorf D, Helmchen H, Smith J.** Depression predicts mortality in the young old, but not in the oldest old: results from the Berlin Aging Study. *Am J Geriatr Psychiatry* **2008**; 16(10):844-52.
- Raudenbush SW.** Comparing personal trajectories and drawing causal inferences from longitudinal data. *Annu Rev Psychol* **2001**; 52:501-25.
- Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Jr., Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ.** One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* **1988**; 45(11):977-86.
- Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, Monteiro I, Torossian C, Vedvyas A, Ashraf N, Jamil IA, de Leon MJ.** The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2008**; 4(1 Suppl 1):S98-S108.
- Reynolds CF, 3rd, Dew MA, Frank E, Begley AE, Miller MD, Cornes C, Mazumdar S, Perel JM, Kupfer DJ.** Effects of age at onset of first lifetime episode of recurrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *Am J Psychiatry* **1998**; 155(6):795-9.

- Reynolds SL, Haley WE, Kozlenko N.** The impact of depressive symptoms and chronic diseases on active life expectancy in older Americans. *Am J Geriatr Psychiatry* **2008**; 16(5):425-32.
- Rice MC, Katzel LI, Waldstein SR.** Sex-specific associations of depressive symptoms and cardiovascular risk factors in older adults. *Aging Ment Health* **2010**; 14(4):405-10.
- Richard J.** *Psychiatrie gériatrique, esquisse d'une histoire médicale par l'élaboration de son langage*; Paris: Mardaga; **2001**.
- Richardson TM, Friedman B, Podgorski C, Knox K, Fisher S, He H, Conwell Y.** Depression and its correlates among older adults accessing aging services. *Am J Geriatr Psychiatry* **2012**; 20(4):346-54.
- Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger JP.** Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry* **2004**; 184(2):147-52.
- Ritchie K, Jausset I, Stewart R, Dupuy AM, Courtet P, Ancelin ML, Malafosse A.** Association of adverse childhood environment with late-life depression. *J Clin Psychiatry* **2009**; 70(9):1281-8.
- Roberts R, Vernon S.** The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: its use in a community sample. *Am J Psychiatry* **1983**; 140:41-6
- Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS.** National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry* **1981**; 38(4):381-9.
- Rojas-Fernandez C, Thomas V, Carver D, Tonks R.** Suboptimal use of antidepressants in the elderly: a population-based study in Nova Scotia. *Clin Ther* **1999**; 21(11):1937-50.
- Roose SP, Schatzberg AF.** The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* **2005**; 25(4 Suppl 1):S1-7.
- Rosow I, Breslau N.** A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* **1966**; 21(4):556-9.
- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R.** CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* **1986**; 149:698-709.
- Rothera I, Jones R, Gordon C.** An examination of the attitudes and practice of general practitioners in the diagnosis and treatment of depression in older people. *Int J Geriatr Psychiatry* **2002**; 17(4):354-8.
- Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR.** Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* **2010**; 139(3):609-16.

- Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, Tung G, Richardson E, Thomas C, Westlake R.** MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* **1996**; 46(6):1567-74.
- Salzman C, Wong E, Wright B.** Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. *Biol Psychiatry* **2002**; 52(3):265-84.
- Sambamoorthi U, Olfson M, Walkup J, Crystal S.** Diffusion of new generation antidepressant treatment among elderly diagnosed with depression. *Med Care* **2003**; 41(1):180-94.
- Schaan B.** Widowhood and depression among older Europeans - the role of gender, caregiving, marital quality, and regional context. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **2013**; 68(3):431-42.
- Schein RL, Koenig HG.** The Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale: assessment of depression in the medically ill elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* **1997**; 12(4):436-46.
- Schoevers RA, Beekman AT, Deeg DJ, Geerlings MI, Jonker C, Van Tilburg W.** Risk factors for depression in later life; results of a prospective community based study (AMSTEL). *J Affect Disord* **2000**; 59(2):127-37.
- Schoevers R, Beekman A, Deeg D, Hooijer C, Jonker, Van Tilburg W.** The natural history of late-life depression: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J Affect Disord* **2003**; 76:5-14.
- Schulberg HC, Saul M, McClelland M, Ganguli M, Christy W, Frank R.** Assessing depression in primary medical and psychiatric practices. *Arch Gen Psychiatry* **1985**; 42(12):1164-70.
- Schulz R, Drayer R, Rollman B.** Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry* **2002**; 52(3):205-25.
- 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.
- Shafer AB.** Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* **2006**; 62(1):123-46.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC.** The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* **1998**; 59 Suppl 20:22-33.
- Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, D'Angelo G, Garcia KS, Gersing K, Wilkins C, Taylor W, Steffens DC, Krishnan RR, Doraiswamy PM.** Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry* **2010**; 67(3):277-85.
- Sonnenberg CM, Beekman A, Deeg D, Van Tilburg W.** Drug treatment in depressed elderly in the dutch community. *Int J Geriatr Psychiatry* **2003**; 18(2):99-104.

- Sonnenberg CM, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT.** Trends in antidepressant use in the older population: results from the LASA-study over a period of 10 years. *J Affect Disord* **2008**; 111(2-3):299-305.
- Sonnenberg CM, Deeg DJ, van Tilburg TG, Vink D, Stek ML, Beekman AT.** Gender differences in the relation between depression and social support in later life. *Int Psychogeriatr* **2013**; 25(1):61-70.
- Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A.** Factors associated with antidepressant use in depressed and non-depressed community-dwelling elderly: the three-city study. *Int J Geriatr Psychiatry* **2007**; 23(3):324-30.
- Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A.** Factors associated with changes in antidepressant use in a community-dwelling elderly cohort: the Three-City Study. *Eur J Clin Pharmacol* **2008**; 64(1):51-9.
- Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, Larson EB.** History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* **1995**; 6(4):366-9.
- Spielberger C.** *State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto (CA); **1983**.
- Stek M, Gussekloo J, Beekman A, Van Tilburg W, Westendorp R.** Prevalence, correlates and recognition of depression in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *J affect Disord* **2004**; 78:193-200.
- Stek ML, Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Beekman AT, Westendorp RG.** Natural history of depression in the oldest old: population-based prospective study. *Br J Psychiatry* **2006**; 188:65-9.
- Sun F, Park NS, Roff LL, Klemmack DL, Parker M, Koenig HG, Sawyer P, Allman RM.** Predicting the trajectories of depressive symptoms among southern community-dwelling older adults: the role of religiosity. *Aging Ment Health* **2012**; 16(2):189-98.
- Suominen K, Henriksson M, Isometsa E, Conwell Y, Heila H, Lonnqvist J.** Nursing home suicides-a psychological autopsy study. *Int J Geriatr Psychiatry* **2003**; 18(12):1095-101.
- Talpin J, Péruchon M, Charrazac P, Joubert C, Brouillet D, Martin S, Chevance A.** *Cinq paradigmes cliniques du vieillissement*. Paris: Dunod; **2005**.
- Taylor DH, Jr., Ezell M, Kuchibhatla M, Ostbye T, Clipp EC.** Identifying trajectories of depressive symptoms for women caring for their husbands with dementia. *J Am Geriatr Soc* **2008**; 56(2):322-7.
- Taylor MG, Lynch SM.** Trajectories of impairment, social support, and depressive symptoms in later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **2004**; 59(4):S238-46.

- Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS.** The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* **2013**; 18(9):963-74.
- Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI.** Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* **2011**; 72(12):1660-8.
- Thomas P, Chantoin-Merlet S, Hazif-Thomas C, Belmin J, Montagne B, Clement JP, Lebruchec M, Billon R.** Complaints of informal caregivers providing home care for dementia patients: the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry* **2002**; 17(11):1034-47.
- Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctot KL.** Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* **2007**; 52(4):248-55.
- Unutzer J.** Diagnosis and treatment of older adults with depression in primary care. *Biol Psychiatry* **2002**; 52(3):285-92.
- van den Berg M, Oldehinkel A, Bouhuys A, Brilman E, Beekman A, Ormel J.** Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J affect Disord* **2001**; 65(1):19-26.
- VanDerPol CA, Setter SM, Hunter KA, Pamintuan H.** Depression in community-dwelling elders. Overcoming treatment obstacles with new antidepressants. *Postgrad Med* **1998**; 103(3):165-168, 171-64.
- van Grootheest DS, Beekman AT, Broese van Groenou MI, Deeg DJ.** Sex differences in depression after widowhood. Do men suffer more? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **1999**; 34(7):391-8.
- Waern M, Runeson BS, Allebeck P, Beskow J, Rubenowitz E, Skoog I, Wilhelmsson K.** Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry* **2002**; 159(3):450-5.
- Wang L, van Belle G, Crane PK, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, Larson EB.** Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* **2004**; 52(12):2045-51.
- Wang PS, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Mogun H, Patrick AR, Avorn J.** Suboptimal antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* **2005**; 25(2):118-26.
- Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Boustani M.** Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? *Int J Geriatr Psychiatry* **2004**; 19(3):278-85.
- Weimann-Péru N, Pellerin J.** Le syndrome de glissement : description clinique, modèles psychopathologiques, éléments de prise en charge. *L'Encéphale* **2010**; 36(S2):D1-D6.
- Weinberger MI, Raue PJ, Meyers BS, Bruce ML.** Predictors of new onset depression in medically ill, disabled older adults at 1 year follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* **2009**; 17(9):802-9.

- Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Kohler L, Jessen F, Maier W, Fuchs A, Pentzek M, Kaduszkiewicz H, Bachmann C, Angermeyer MC, Lupp M, Wiese B, Mosch E, Bickel H.** Prevalence and risk factors for depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older. *J Affect Disord* **2008**; 111(2-3):153-63.
- Wight RG, Cummings JR, Karlamangla AS, Aneshensel CS.** Urban neighborhood context and change in depressive symptoms in late life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **2009**; 64(2):247-51.
- Wilson KC, Copeland JR, Taylor S, Donoghue J, McCracken CF.** Natural history of pharmacotherapy of older depressed community residents. The MRC-ALPHA Study. *Br J Psychiatry* **1999**; 175:439-43.
- Wilson KC, Mottram PG, Vassilas CA.** Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database Syst Rev* **2008**; (1):CD004853.
- Wu Z, Schimmele CM, Chappell NL.** Aging and late-life depression. *J Aging Health* **2012**; 24(1):3-28.
- Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE.** A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* **1999**; 61(1):6-17.
- Xiu-Ying H, Qian C, Xiao-Dong P, Xue-Mei Z, Chang-Quan H.** Living arrangements and risk for late life depression: a meta-analysis of published literature. *Int J Psychiatry Med* **2012**; 43(1):19-34.
- Yang Y.** Is old age depressing? Growth trajectories and cohort variations in late-life depression. *J Health Soc Behav* **2007**; 48(1):16-32.
- 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**; 17(1):37-49.
- Zhang JP, Kahana B, Kahana E, Hu B, Pozuelo L.** Joint modeling of longitudinal changes in depressive symptoms and mortality in a sample of community-dwelling elderly people. *Psychosom Med* **2009**; 71(7):704-14.
- Zhang Y, Chow V, Vitry AI, Ryan P, Roughead EE, Caughey GE, Ramsay EN, Gilbert AL, Esterman A, Luszcz MA.** Antidepressant use and depressive symptomatology among older people from the Australian Longitudinal Study of Ageing. *Int Psychogeriatr* **2010**; 22(3):437-44.
- Zhao KX, Huang CQ, Xiao Q, Gao Y, Liu QX, Wang ZR, Li YH, Xie YZ.** Age and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of the published literature. *CNS Spectr* **2012**; 17(3):142-54.
- Zung WW, Richards CB, Short MJ.** Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry* **1965**; 13(6):508-15.

ANNEXES

Annexe 1 :

**Échelle « Center for Epidemiologic Studies -
Depression Scale »**

Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale CES-D

Radloff 1977

Traduction française : Führer & Rouillon 1989

COTATION :

Chaque réponse est cotée de 0 à 3 sur une échelle évaluant la fréquence de survenue du symptôme au cours de la semaine écoulée :

- Jamais, très rarement (moins d'un jour) = 0
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = 1
- Assez souvent (3 à 4 jours) = 2
- Fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours) = 3

La cotation des items positifs est inversée (par exemple : J'ai été confiant en l'avenir : jamais = 3, occasionnellement = 2, assez souvent = 1, tout le temps = 0).

L'intervalle des notes possibles s'étend donc de 0 à 60, les scores les plus élevés correspondant à la présence d'une symptomatologie plus sévère.

QUESTIONNAIRE :

Les impressions suivantes sont ressenties par la plupart des gens. Pourriez-vous indiquer la fréquence avec laquelle vous avez éprouvé les sentiments ou les comportements présentés dans cette liste *durant la semaine écoulée* ?

Pour répondre, *cocher* la case correspondant à la fréquence.

Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque question)

J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas :

/ /

- / Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- / Occasionnellement (1 à 2 jours)
- / Assez souvent (3 à 4 jours)
- / Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit :

/ /

- / Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- / Occasionnellement (1 à 2 jours)
- / Assez souvent (3 à 4 jours)
- / Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu le sentiment que je ne pouvais pas sortir du cafard même avec l'aide de ma famille et de mes amis :

/ /

- / Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- / Occasionnellement (1 à 2 jours)
- / Assez souvent (3 à 4 jours)
- / Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres :

/ /

- / Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- / Occasionnellement (1 à 2 jours)
- / Assez souvent (3 à 4 jours)
- / Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Je me suis sentie(e) déprimé(e) : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai été confiant(e) en l'avenir : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai pensé que ma vie était un échec : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Je me suis senti(e) craintif(ve) : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Mon sommeil n'a pas été bon : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai été heureux (se) : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)
- /_/_ Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai parlé moins que d'habitude : /_/_

- /_/_ Jamais ; très rarement (moins d'un jour)
- /_/_ Occasionnellement (1 à 2 jours)
- /_/_ Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Je me suis senti(e) seul(e) :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Les autres ont été hostiles envers moi :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai profité de la vie :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu des crises de larmes :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Je me suis senti(e) triste :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

J'ai manqué d'entrain :

Jamais ; très rarement (moins d'un jour)

Occasionnellement (1 à 2 jours)

Assez souvent (3 à 4 jours)

Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Total

Annexe 2 :

Poster « 17-year trajectory patterns of depressive symptoms in community-dwelling elderly: Associated factors and outcomes », 15^{ème} symposium de l'European Psychiatric Association – Section Epidemiology and Social Psychiatry, 2010

17-year trajectory patterns of depressive symptoms in community-dwelling elderly

Delphine Montagnier¹, Jean-François Dartigues², Fannie Onen³, Bruno Falissard¹, Frédéric Rouillon⁴

¹INSERM U669. Université Paris-Sud and Université Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France; ²ISPED, Inserm U897. Université Victor-Segalen, Bordeaux, France; ³Geriatric department, Bichat-Claude-Bernard hospital, Paris, France; ⁴CMME-Sainte-Anne Hospital, Paris, France.

Background and Aim

Depression is common in older people and its consequences can be severe. Late-life depression has been associated with poor quality of life, high comorbidity and increased use of health services. Furthermore, depression is an important risk factor for suicide and nonsuicide mortality in older people. However, few studies have described the long-term course of depressive symptoms in this population.

Aims: to investigate the long-term course and outcomes of depressive symptoms among community-dwelling elderly by examining trajectories of depressive symptoms over time.

Methods

Study population: 2,003 participants from a population-based cohort of French elderly (PAQUID), aged 65 and older and included in 1988, were assessed every 2-3 years for up to 17 years.

Measurements: Depressive symptoms were evaluated using the French version of the Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D).

Data analysis: A group-based semiparametric mixture model (using SAS[®] Proc Traj) was conducted to estimate evolution patterns of depressive symptoms. Baseline characteristics and outcomes were then linked to trajectory membership using a logistic regression analysis.

Results

Five depressive symptoms trajectories were identified (figure 1). Two consistently showed very low or low depressive scores and respectively accounted for 33 % and 41 % of the sample. One exhibited high persistent depressive scores (categorized as “persisting” and accounting for 5 % of the sample). One showed low baseline but rising scores (“emerging”, 11 %). One showed high baseline but declining scores (“remitting”, 10 %). All trajectories tended to rise after 8-10 years of follow-up.

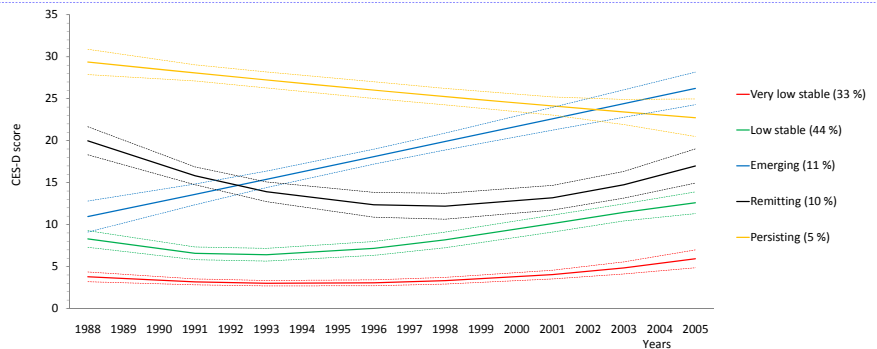


Figure 1. Trajectories of CES-D scores from 1988 to 2005

Female sex, history of depression, number of drugs currently taken and lower Mini Mental State Examination (MMSE) score at baseline were associated with membership to higher trajectories as opposed to the lowest trajectory (figure 2). Membership to the “emerging” trajectory was strongly associated with baseline functional disability (odds ratio [OR] = 3.3; 95 % confidence interval [CI₉₅] = 1.9 – 5.8; $p < 10^{-4}$).

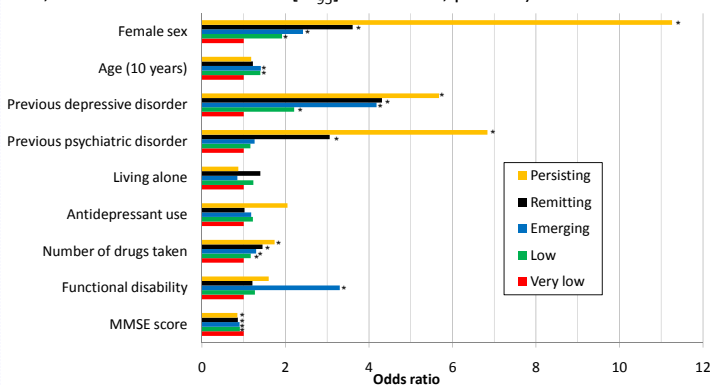


Figure 2. Baseline characteristics associated with membership to trajectories (multivariate logistic regression analysis). Bar lengths represent strength of association (OR) between the characteristic and membership to each trajectory in comparison to the very low stable trajectory; * significant association ($p < 0,05$)

Controlling for age at entry and sexe, institutionalization during follow-up was significantly associated with membership to the “emerging” (OR = 3.4; CI₉₅ = 2.2 – 5.1; $p = 9.10^{-4}$) and “persisting” (OR = 3.8; CI₉₅ = 2.3 – 6.4; $p = 0.002$) trajectories (figure 3).

Death during follow-up was significantly associated with membership to the “emerging” trajectory (OR = 2.4; CI₉₅ = 1.6 – 3.4; $p = 0.03$). Diagnosis of dementia during follow-up was reported more frequently in subjects belonging to the higher trajectories but was not significantly associated with membership to a specific trajectory.

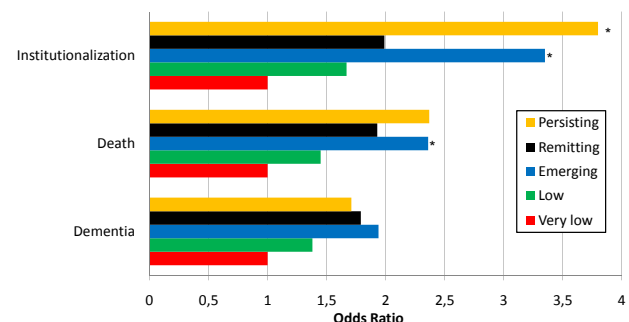


Figure 3. Outcomes associated with membership to trajectories (multivariate logistic regression analysis controlling for age at entry and sexe) as opposed to the very low stable trajectory. * significant association ($p < 0,05$)

Conclusion

The long-term course of depressive symptomatology is heterogeneous in the elderly. Its assessment and treatment is crucial especially for individuals with a history of depression and greater medical or functional burden.

Annexe 3 :

Article « Aging and trajectories of depressive symptoms in community-dwelling men and women », International Journal of Geriatric Psychiatry, 2013

Ageing and trajectories of depressive symptoms in community-dwelling men and women

Delphine Montagnier¹, Jean-François Dartigues², Frédéric Rouillon³, Karine Pérès², Bruno Falissard¹ and Fannie Onen^{1,4}

¹INSERM U669, Université Paris-Sud and Université Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France

²Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, INSERM U897, Université Victor-Segalen, Bordeaux, France

³CMME, Sainte-Anne hospital, Paris, France

⁴Department of Geriatrics, Bichat-Claude-Bernard hospital, APHP, Paris, France

Correspondence to: D. Montagnier, MD, PhD, E-mail: delphine.montagnier@yahoo.fr

Objective: The aim of this study was to investigate age-related patterns of depressive symptoms in older men and women and to identify their determinants.

Methods: The Center for Epidemiological Studies Depression Scale was used to prospectively assess depressive symptoms in 1059 men and 1531 women, enrolled in a French representative population-based cohort (PAQUID study) and followed over a period of 20 years. Using a group-based trajectory method with an accelerated longitudinal design, we modelled the course of depressive symptoms between 65 and 104 years of age and examined associations between trajectory patterns and baseline socio-demographic and health variables.

Results: In men, we identified three rising trajectories: 'never depressed' including 65% of the sample, 'emerging depression' (28%) and 'increasing depression' (7%). Compared with the membership of the never-depressed trajectory, that of the two higher trajectories was significantly associated with a history of depression and dyspnoea. In women, we identified two slightly rising trajectories (never depressed, 56%, and 'rising subclinical', 33%) and one stable high trajectory ('persistent depression', 11%). Membership of the two higher trajectories was significantly associated with the use of benzodiazepine, polymedication and dyspnoea. A history of nondepressive psychiatric disorder was a risk factor for membership of the persistent-depression group, whereas being widowed seemed to be a protective factor for membership of this group.

Conclusion: High-risk groups for later-life depression should be targeted differently in older men and women in order to implement appropriate interventions to prevent chronicity and disability. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: aged; depressive symptoms; trajectory; epidemiology

History: Received 7 May 2013; Accepted 29 October 2013; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/gps.4054

Introduction

Depressive disorder is the most prevalent psychiatric disorder in later life and has been associated with reduced quality of life (Blazer, 2003), impaired physical functioning (Blazer, 2003), risk of dementia (Modrego and Ferrandez, 2004), greater use of health services (Blazer, 2003) and higher mortality (Bogner *et al.*, 2012). However, the natural history and the moderators of the evolution of depressed mood in later life still remain unclear.

Most previous findings on the course of depressive symptoms in later life have been based on sample means, and depression has been modelled in terms of variation around a mean growth curve for depressive symptoms (Lynch and George, 2002; Yang, 2007; Wight *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2011; Spence *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2012). However, the course of depressive symptoms is more likely to be heterogeneous in this population (Raudenbush, 2001).

Several studies have investigated the course of depressed mood among community-dwelling older adults by examining individual trajectories of depressive symptoms, with consistent results (Andreescu *et al.*, 2008; Kuchibhatla *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2011; Hsu, 2012). All showed that a majority (between 75% and 90%) of older people experienced no or only mild depressive symptoms and that a minority exhibited an increasing, decreasing or persistently severe trajectory. These studies have thus yielded to very important findings about changes in depressive symptoms over time within the periods of their investigations, in particular confirming the heterogeneity of depressive patterns. However, they did not enable conclusions to be drawn about the relationship of these changes with age, which remain an unsolved issue.

In this study, we proposed to address the patterns of depressive symptoms in a large representative sample of older French community-dwelling men and women assessed every 2–3 years over 20 years. We investigated the trajectories of depressive symptoms in relation to age and examined associations between these trajectory patterns and baseline socio-demographic and health variables.

Methods

Study population

This study was designed as a part of the PAQUID study, an ongoing prospective study of cerebral and functional ageing, designed in 1988–1989 and conducted among older people living in the community in two administrative areas of south-western France (Gironde and Dordogne). All participants were aged 65 years or older on 31 December 1987, lived at home at the time of inclusion in the study and provided their written informed consent. A total of 3777 participants were included in the study, and the sample was representative, in terms of age and gender, of older people living at home in the two areas (Dartigues *et al.*, 1991).

Trained psychologists interviewed participants in their homes at baseline and at 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 and 20 years after the first visit. Data on socio-demographic characteristics, social environment, health status, disability and cognitive functioning were collected.

The ethics committee of Victor-Segalen University (Bordeaux, France) approved the protocol for the PAQUID study. The methodology of the PAQUID study and the main characteristics of the sample have been described in detail elsewhere (Dartigues *et al.*, 1992).

For this study, we selected participants with at least two assessments of depressive symptoms during the period of the study.

Measures

Measurement of depressive symptoms. Depressive symptomatology was assessed using the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) (Fuhrer and Rouillon, 1989), a 20-item self-report scale that has been demonstrated to be valid for use in older samples (Hertzog *et al.*, 1990). Scores range from 0 to 60 according to the frequency of the depressive symptoms during the previous week. According to a validation study for the French population, CES-D cut-off scores of 17 for men and 23 for women indicate clinically relevant depressive symptomatology (Fuhrer and Rouillon, 1989).

Other variables. Other variables were collected at baseline and included socio-demographic characteristics such as age, educational level, socio-economic status (indicated by income tax liability), rural or urban residence area, marital status and living conditions (alone or not). Health variables comprised self-reported history of depressive and other psychiatric disorders (collected at inclusion by asking the question ‘Have you ever suffered or have you ever been treated for depression? For other psychiatric disorder?’), daily use of alcohol, current smoking, sensory impairment and somatic pathologies (hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, ischaemic heart disease, history of stroke, dyspnoea, joint pain and intestinal transit disorders). Global cognitive functioning was evaluated using the Mini Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975). Each participant was screened for dementia, confirmed or rejected by a neurologist according to the DSM-III-R criteria (APA, 1987). Disability was evaluated using three disability scales: Rosow’s functional health scale (Rosow and Breslau, 1966), Katz’s Activities of Daily Living scale (Katz, 1983) and Lawton’s Instrumental Activities of Daily Living scale (Lawton and Brody, 1969). Participants were considered as disabled if they could not perform at least one activity on one of the three scales. All psychotropic and nonpsychotropic medication currently used, including antidepressant and benzodiazepine, were considered.

Statistical methodology

To identify subgroups of participants exhibiting different trajectories of depressive symptoms, we used a semi-parametric mixture model developed by Nagin *et al.*, called the group-based trajectory model (GBTM) (Nagin and Odgers, 2010). The GBTM models the link between time and a variable of interest as a polynomial relationship. It defines, for each trajectory group, the shape of the trajectory and the

estimated proportion of the population belonging to the group. It also determines, for each individual, the probability of the participants belonging to the different trajectory groups (called the posterior membership probabilities). Each participant is then assigned to the group for which his or her posterior membership probability is the highest.

Modelling was performed using the TRAJ procedure in SAS software version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). As we aimed to study the effects of ageing, we used an accelerated longitudinal design, considering each CES-D score at the exact age at which it was measured. This means that overlapping trajectories of a minimum length of 3 years and maximum length of 20 years were combined into summary trajectories that began at age 65 years and ended at age 104 years (age of the oldest participant at the 20-year time point). One implication of this design is that participants contributing to CES-D measurement at one age could be born several years apart. We tested for this possibility of a cohort effect.

The TRAJ procedure makes it possible to estimate and compare models with various numbers of trajectories and shapes (constant, linear, quadratic or cubic). In order to select the best-fitting model, we ran models with two to five trajectories with a base specification requiring all shapes to be quadratic. Each model was then refined so that the larger trajectory order estimates were significant with a maximized Bayesian information criterion (BIC). To avoid an extremely small cluster size, we did not retain models with a trajectory group accounting for less than 5% of the sample. Finally, we calculated the mean individual posterior membership probability for each group to examine model fit.

In order to compare the evolution of depressive symptoms in men and women, and because thresholds are different for men and women in the French version of the CES-D, we estimated separate models for each gender.

In a second stage of the analysis, an examination of the characteristics associated with membership of each trajectory was conducted. First, we identified individual characteristics that differed significantly across the trajectory groups using χ^2 or Fisher's exact test for binary variables and analysis of variance for continuous variables. Then, multinomial logit regression was used to identify variables significantly associated with membership of trajectory groups compared with a reference group, after controlling for the CES-D score at inclusion. Collinearity between covariates was investigated prior to including them in the final models by exploring associations between one covariate to each other and confirmed by calculating the variance inflation factor in the model. To construct the final model, we conducted a stepwise model selection, whereby SAS software enters and withdraws step by step the most and least significant variables.

Results

Study population

Out of the 3777 participants included in the PAQUID cohort, a total of 2590 (69%) had two or more CES-D assessments. Among them, 592 (22.9%) had only two measures of depressive symptoms, 1766 (68.2%) had three to eight measures and 232 (8.9%) had nine measures. On average, participants were interviewed five times with a mean follow-up duration of 11.3 years. A higher age ($p < 10^{-4}$) and CES-D score ($p < 10^{-4}$) at inclusion, male gender ($p = 0.02$), low education level ($p < 10^{-4}$), polymedication ($p < 10^{-4}$) and disability ($p < 10^{-4}$) at inclusion were significantly associated with smaller numbers of CES-D scores.

Missing data occurred as a result of participant attrition or intermittent missing assessments. The main reason for attrition was death of the participant (29.3% of the participants included had died after 10 years of follow-up and 75.3% after 20 years) followed to a lesser degree by relocation and loss to follow-up.

Baseline characteristics for men and women are presented in Tables 1 and 2.

Age-indexed trajectories of depressive symptoms

The best-fitting models included three trajectory groups for both men and women (Figures 1 and 2).

For men, the procedure identified three rising trajectories. Sixty-five per cent of the male sample followed a slightly rising trajectory of low depressive scores remaining well below the French threshold for men of 17 on the CES-D (labelled 'never depressed'). The second group, which accounted for 28% of the men, exhibited rising depressive scores, moderate at age 65 years and reaching the depressive threshold of 17 after the age of 90 years ('emerging depression'). Finally, the third group comprised 7% of the men and was characterized by a rising trajectory of high depressive scores, beginning above the depressive threshold ('increasing depression').

Of the three trajectories identified in women, two were slightly rising: one low (CES-D scores between 5 and 10) and one moderate (CES-D scores between 10 and 20). The first group, labelled never depressed, concerned 56% of the women; the second group ('rising subclinical') comprised 33% of the women. The third group, concerning 11% of the women, exhibited stable, high depressive scores, constantly

Table 1 Baseline characteristics of male participants: total sample and trajectory groups

	Total male sample	Trajectory groups			Global test ^a
		Never depressed	Emerging depression	Increasing depression	
<i>N</i>	1059	697	292	70	
CES-D score at inclusion, mean (SD)	6.5 (7.0)	3.5 (3.9)	10.2 (6.3)	20.7 (9.5)	<10 ⁻⁴
Socio-demographic variables					
Age at inclusion, mean (SD)	73.7 (5.8)	73.8 (6.0)	73.4 (5.5)	74.7 (5.3)	0.24
Low educational level ^b , %	72.8	71.3	73.6	84.3	0.06
Low income ^c , %	39.5	37.2	40.1	60.0	9.10 ⁻⁴
Rural living area ^d , %	37.8	38.2	34.6	47.1	0.14
Living alone, %	12.7	12.4	12.3	17.1	0.51
No marital/partner relationship, %	4.0	3.4	4.5	7.1	0.26
Widowed, %	11.0	11.8	9.3	10.0	0.50
Health variables					
Previous depressive disorder, %	10.9	4.8	21.6	27.1	<10 ⁻⁴
Previous other psychiatric disorder, %	2.8	1.3	5.5	5.7	2.10 ⁻⁴
Antidepressant use, %	3.0	1.2	5.2	12.9	<10 ⁻⁴
Benzodiazepine use, %	18.7	13.2	27.0	38.6	<10 ⁻⁴
Nonpsychotropic drugs ≥ 5, %	27.2	21.4	34.6	54.3	<10 ⁻⁴
Alcohol, daily use ^e , %	79.8	80.3	79.8	74.3	0.49
Smoker, %	16.7	16.7	17.5	12.9	0.65
Hypertension ^f , %	83.1	83.6	81.9	82.9	0.80
Diabetes ^g , %	9.6	8.2	11.6	14.3	0.09
Hypercholesterolemia ^h , %	13.1	14.2	11.0	11.4	0.38
Obesity ⁱ , %	9.7	8.3	12.4	11.4	0.12
Ischaemic heart disease, %	23.8	20.2	28.1	42.0	<10 ⁻⁴
History of stroke, %	5.9	4.6	7.2	12.9	0.01
Dyspnoea ^j , %	19.0	12.3	26.2	55.7	<10 ⁻⁴
Joint pain, %	59.1	55.0	66.3	68.6	0.001
Intestinal transit disorder, %	24.3	19.6	31.9	40.0	<10 ⁻⁴
Disability, %	57.6	49.8	67.6	92.9	<10 ⁻⁴
Sight deficit, %	10.1	6.5	14.0	30.0	<10 ⁻⁴
Hearing deficit, %	39.6	36.8	42.5	55.7	0.005
MMSE, mean (SD)	26.7 (2.8)	26.9 (2.8)	26.4 (2.8)	26.0 (2.6)	0.002

SD, standard deviation; MMSE, Mini Mental Status Examination; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

^a χ^2 or Fisher's exact test for binary variables; analysis of variance for continuous variables.

^bPrimary school without diploma and lower.

^cNo income tax liability.

^dLess than 2000 inhabitants.

^eDaily consumption of one quarter of a litre and more of wine or daily consumption of aperitif or liqueur.

^fSystolic blood pressure of at least 14 or diastolic blood pressure of at least 9 (Chobanian *et al.*, 2003) or use of an antihypertensive drug.

^gReported, or use of diabetic diet or medication.

^hReported, or use of cholesterol-lowering diet or medication.

ⁱBody mass index (calculated as weight in kilogrammes divided by height in square metres) of 30 or more (Keys *et al.*, 1972).

^jBreathlessness on minor effort such as walking or activities of daily living.

above the French threshold for women of 23 on the CES-D ('persistent depression').

The mean posterior probabilities of a participant's membership of his or her assigned group were higher than 0.7 in all male and female groups, indicating a good model fit.

As shown in Tables 1 and 2, age at inclusion in the study did not differ across the trajectory groups for either men or women. This indicates that date of birth did not influence membership of a trajectory group (no cohort effect).

Factors associated with trajectories of depressive symptoms

Eighteen variables were found to differ significantly across the depression trajectories ($p < 0.05$) and were therefore candidates for multivariate analysis. We used the never-depressed trajectory group as a reference group. We found no association between covariates, and all variance inflation factors were lower than 1.5. The results of the final multivariate multinomial logit regression models are shown in Table 3. In men,

Table 2 Baseline characteristics of female participants: total sample and trajectory groups

	Total female sample	Trajectory groups			Global test ^a
		Never depressed	Rising subclinical	Persistent depression	
<i>N</i>	1531	863	509	159	
CES-D score at inclusion, mean (SD)	11.7 (9.5)	6.7 (5.4)	15.4 (7.7)	27.1 (10.1)	<10 ⁻⁴
Socio-demographic variables					
Age at inclusion, mean (SD)	74.8 (6.5)	74.9 (6.8)	74.7 (6.2)	75.1 (6.1)	0.70
Low educational level ^b , %	79.6	75.7	84.9	83.7	<10 ⁻⁴
Low income ^c , %	54.8	51.7	57.9	61.0	0.02
Rural living area ^d , %	35.2	34.1	35.6	40.3	0.32
Living alone, %	44.1	44.0	45.1	40.9	0.65
No marital/partner relationship, %	5.5	6.3	3.9	6.3	0.17
Widowed, %	49.6	49.6	52.7	39.6	0.02
Health variables					
Previous depressive disorder, %	26.1	17.3	33.4	49.7	<10 ⁻⁴
Previous other psychiatric disorder, %	6.0	3.3	7.5	15.7	<10 ⁻⁴
Antidepressant use, %	6.4	3.5	8.7	14.7	<10 ⁻⁴
Benzodiazepine use, %	36.3	26.9	44.9	59.9	<10 ⁻⁴
Nonpsychotropic drugs ≥ 5, %	29.5	21.8	36.9	47.8	<10 ⁻⁴
Alcohol, daily use ^e , %	41.9	42.5	42.9	35.9	0.26
Smoker, %	4.2	4.6	3.6	3.8	0.60
Hypertension ^f , %	83.9	82.1	86.3	86.2	0.10
Diabetes ^g , %	6.8	5.0	8.3	12.0	0.002
Hypercholesterolemia ^h , %	19.0	17.4	20.6	22.4	0.18
Obesity ⁱ , %	8.2	7.7	9.4	7.1	0.51
Ischaemic heart disease, %	18.2	14.1	21.8	28.9	<10 ⁻⁴
History of stroke, %	3.9	3.0	5.1	5.0	0.12
Dyspnoea ^j , %	24.7	17.1	30.4	48.1	<10 ⁻⁴
Joint pain, %	74.9	69.4	81.3	84.3	<10 ⁻⁴
Intestinal transit disorder, %	35.1	26.1	44.1	54.7	<10 ⁻⁴
Disability, %	80.5	74.9	86.3	91.7	<10 ⁻⁴
Sight deficit, %	16.7	11.3	20.9	32.7	<10 ⁻⁴
Hearing deficit, %	28.3	23.8	33.3	36.5	<10 ⁻⁴
MMSE score, mean (SD)	25.9 (3.3)	26.3 (3.1)	25.5 (3.4)	24.5 (3.6)	<10 ⁻⁴

SD, standard deviation; MMSE, Mini Mental Status Examination; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

^a χ^2 or Fisher's exact test for binary variables; analysis of variance for continuous variables.

^bPrimary school without diploma and lower.

^cNo income tax liability.

^dLess than 2000 inhabitants.

^eDaily consumption of one quarter of a litre and more of wine or daily consumption of aperitif or liqueur.

^fSystolic blood pressure of at least 14 or diastolic blood pressure of at least 9 (Chobanian *et al.*, 2003) or use of an antihypertensive drug.

^gReported, or use of diabetic diet or medication.

^hReported, or use of cholesterol-lowering diet or medication.

ⁱBody mass index (calculated as weight in kilogrammes divided by height in square metres) of 30 or more (Keys *et al.*, 1972).

^jBreathlessness on minor effort such as walking or activities of daily living

membership of the two higher depressive trajectory groups remained associated only with a history of depressive disorder and dyspnoea. In women, membership of the two higher depressive trajectories remained associated with the use of benzodiazepine, polymedication and dyspnoea. Furthermore, membership of the rising-subclinical trajectory group was associated with a low educational level. A history of nondepressive psychiatric disorder was a risk factor for membership of the persistent-depression trajectory group (whereas a history of depressive disorder no longer was), and being widowed appeared as a protective factor for membership of this group.

Discussion

This study examined the course of depressive symptoms in later life in a large community-based sample of older French people using a group-based trajectory method with an accelerated longitudinal design. We modelled the course of depressive symptoms across ages ranging from 65 to 104 years and identified three trajectory groups in both men and women.

About two thirds of the men and women belonged to a never-depressed group, and only a minority reached high depressive scores. These findings are in line with previous studies on depressive trajectories

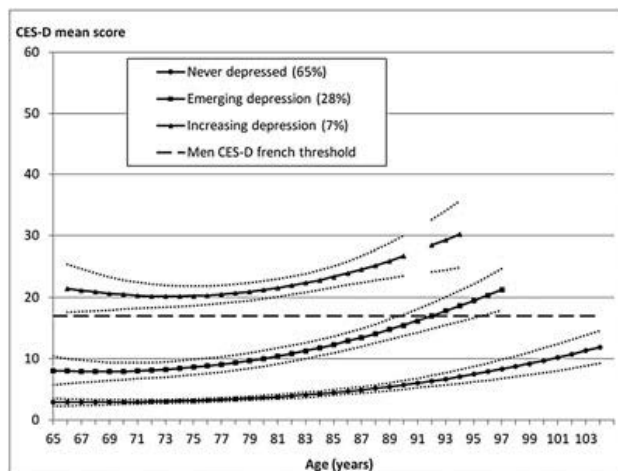


Figure 1 Trajectories of depressive symptoms by increasing age in men: predicted trajectories (bold lines) calculated using the model's coefficient estimates and 95% confident intervals (dotted lines). CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

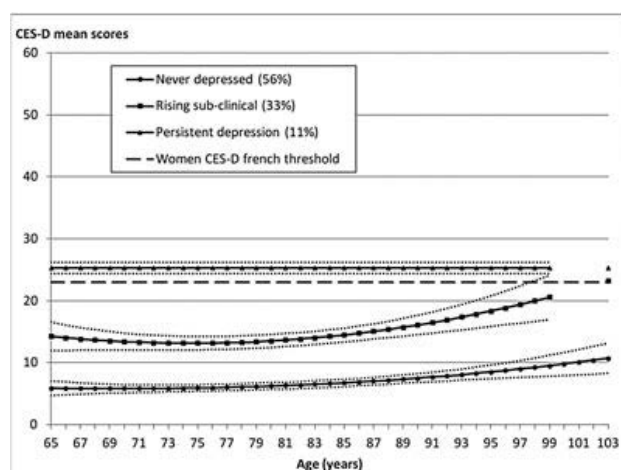


Figure 2 Trajectories of depressive symptoms by increasing age in women: predicted trajectories (bold lines) calculated using the model's coefficient estimates and 95% confident intervals (dotted lines). CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

in older people (Andreescu *et al.*, 2008; Kuchibhatla *et al.*, 2011; Kuo *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2011; Byers *et al.*, 2012; Hsu, 2012). Nevertheless, 7% of the men and 11% of the women had a trajectory that was constantly above the French threshold for the CES-D and could therefore be considered as chronically clinically depressed, which is problematic given the personal and public health burden of later-life depression.

Our results revealed a general upward trend of depressive symptoms with age. To date, studies have provided mixed results concerning the relationship between age and depression (Djernes, 2006). However, most of these studies were cross-sectional. Our longitudinal study has

delivered results consistent with other recent longitudinal surveys (Yang, 2007; Byers *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012). Evidence has suggested that age *per se* is not a risk factor for depression (Djernes, 2006; Wu *et al.*, 2012). Apparently, age-related effects on depression are more likely to be mediated by other risk factors, particularly physical health problems and health-related functional impairment, which are specific psychological stressors of older age.

In addition, our study evidenced gender differences in factors related to trajectories of depressive symptoms in old age. Trajectory membership in men, in contrast to membership among women, was not influenced by socio-demographic variables, but rather, and markedly so, by health variables. Some findings have suggested that men could be less efficient in coping with the consequences of medical illness (Wu *et al.*, 2012).

Previous depressive disorder is a well-known risk factor for later-life depression (Cole and Dendukuri, 2003; Djernes, 2006) and was found significant in our male sample. In contrast, in women, previous depressive disorder was not associated in the multivariate model with membership of higher-level trajectories, whereas previous other psychiatric disorder and benzodiazepine use retained the association. This could reflect a differential presentation of depressive disorder in older women and men, with greater anxiety in women. Co-morbidity of depressive and anxiety disorders has been shown to be very common in older people, and especially in women (Djernes, 2006; Byers *et al.*, 2010). In addition, the high prevalence of benzodiazepine use and its association with the higher depressive trajectories in our female sample are noteworthy. Benzodiazepines have been reported to be frequently inappropriately used for chronic insomnia, pain, somatic illnesses and also depression, especially in the most vulnerable people such as elders (Manthey *et al.*, 2011). Inappropriate benzodiazepine use in this population is problematic given the high risk of adverse effects, including cognitive deterioration, falls and dependence (Madhusoodanan and Bogunovic, 2004). Benzodiazepines are also known to predispose to depression (Fick *et al.*, 2003). Identification and correction of benzodiazepine misuse could contribute to lowering depressive symptomatology in these older women.

Widowhood was negatively associated with membership of the persistent-depression trajectory group in women but not in men. In previous studies, the death of a spouse has rather been associated with higher levels of depression among older community people (Cole and Dendukuri, 2003), with evidence that portrays that widowhood leads to higher rates of depressive symptoms for men than

Table 3 Factors associated with trajectory group membership in men and women: bivariate and multivariate (after stepwise selection) multinomial logit models, controlled for CES-D score at inclusion (reference = 'never depressed' group)

	Men				Women			
	Bivariate models		Multivariate final model (n = 1024)		Bivariate models		Multivariate final model (n = 1479)	
	Emerging depression OR [95%CI]	Increasing depression OR [95%CI]	Emerging depression OR [95%CI]	Increasing depression OR [95%CI]	Rising subclinical OR [95%CI]	Persistent depression OR [95%CI]	Rising subclinical OR [95%CI]	Persistent depression OR [95%CI]
CES-D score at inclusion	—	—	1.3* [1.2, 1.3]	1.5* [1.4, 1.6]	—	—	1.2* [1.1, 1.2]	1.4* [1.3, 1.4]
Low educational level ^a	—	—	—	—	1.6** [1.2, 2.3]	1.3 [0.7, 2.4]	1.5** [1.1, 2.1]	1.0 [0.5, 1.9]
Low income ^b	0.8 [0.5, 1.1]	1.1 [0.5, 2.0]	—	—	1.3** [1.0, 1.7]	1.6** [1.0, 2.6]	—	—
Widowed	—	—	—	—	1.0 [0.7, 1.3]	0.5** [0.3, 0.9]	—	—
Previous depressive disorder	3.5* [2.1, 5.8]	2.5** [1.1, 6.0]	3.7* [2.1, 6.2]	2.7** [1.1, 6.7]	1.5** [1.1, 2.1]	1.7** [1.1, 2.8]	—	0.4* [0.3, 0.7]
Previous other psychiatric disorders	2.1 [0.8, 5.9]	1.6 [0.3, 7.4]	—	—	1.9** [1.1, 3.5]	4.4* [2.0, 9.8]	1.8 [0.9, 3.3]	4.1* [1.8, 9.5]
Antidepressant use	2.6 [0.9, 7.2]	4.0 [1.0, 16.0]	—	—	2.3** [1.3, 4.1]	3.0** [1.3, 6.7]	—	—
Benzodiazepine use	1.2 [0.8, 1.8]	1.1 [0.5, 2.1]	—	—	1.7* [1.3, 2.2]	2.2** [1.4, 3.5]	1.5** [1.1, 2.0]	1.7** [1.1, 2.9]
Polymedication ^c	1.3 [0.9, 1.8]	2.0** [1.0, 3.8]	—	—	1.6** [1.2, 2.1]	2.3* [1.4, 3.7]	1.4** [1.1, 1.8]	2.0** [1.2, 3.3]
Diabetes ^d	—	—	—	—	1.5 [0.9, 2.5]	2.1 [0.9, 4.6]	—	—
Ischaemic heart disease	1.2 [0.8, 1.7]	2.3** [1.1, 4.5]	—	—	1.2 [0.9, 1.7]	1.7 [1.0, 2.9]	—	—
History of stroke	1.4 [0.7, 2.8]	1.6 [0.5, 5.2]	—	—	—	—	—	—
Dyspnoea ^e	1.7** [1.1, 2.6]	6.0* [3.0, 12.2]	1.6** [1.1, 2.5]	5.5* [2.7, 11.3]	1.6** [1.2, 2.2]	2.9* [1.8, 4.9]	1.5** [1.1, 2.1]	2.8* [1.6, 4.7]
Joint pain	1.3 [0.9, 1.9]	1.1 [0.6, 2.2]	—	—	1.5** [1.1, 2.0]	1.6 [0.9, 2.9]	—	—
Intestinal transit problem	1.3 [0.9, 1.9]	1.2 [0.6, 2.4]	—	—	1.4** [1.1, 1.9]	1.7** [1.1, 2.8]	—	—
Disability	1.2 [0.9, 1.7]	5.1** [1.8, 14.2]	—	—	1.6** [1.1, 2.3]	2.2** [1.1, 4.7]	—	—
Sight deficit	1.5 [0.8, 2.7]	1.5 [0.6, 3.8]	—	—	1.4** [1.0, 2.1]	2.1** [1.2, 3.7]	—	—
Hearing deficit	1.0 [0.7, 1.4]	1.0 [0.5, 1.9]	—	—	1.2 [0.9, 1.7]	1.1 [0.7, 1.8]	—	—
Cognitive deficit ^f	1.0 [0.7, 1.4]	1.3 [0.6, 2.5]	—	—	1.1 [0.9, 1.5]	1.4 [0.9, 2.3]	—	—

OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale.

^aPrimary school without diploma and lower.

^bNo income tax liability.

^cNumber of nonpsychotropic drugs ≥ 5.

^dReported, or use of diabetic diet or medication.

^eBreathlessness on minor effort such as walking or activities of daily living.

^fMini Mental Status Examination score lower than the population median score (28 in men and 27 in women).

**p* < 0.05,

***p* < 0.001.

women (Djernes, 2006). This counterintuitive finding may have several explanations: widowhood in women may have occurred a longer time ago, permitting these women to adapt more successfully to widowhood. Indeed, in our sample, women were significantly older than men, with a larger proportion of women aged 80 years and over at inclusion compared with men (24% vs 17%, $p = 2.10^{-4}$). Women may also have received better social support post-bereavement. Another interpretation of our result could be that women are more often caregivers of their impaired husbands than the reverse and that the burden from caregiving is a long-term source of stress and depression (Thomas *et al.*, 2002; Cassie and Sanders, 2008).

Functional disability, medical co-morbidities and polymedication were associated with higher depressive trajectories. It is likely that depression and health impairment were mutually reinforcing. In particular, dyspnoea was a strong and independent predictor of membership of the higher trajectories, and especially chronic depression, in both genders. Dyspnoea has already been shown to be a risk factor for depression (Blazer and Hybels, 2010); and depression has been shown to be predictive of breathlessness for people with chronic respiratory impairment, as well as other conditions (Neuman *et al.*, 2006). This is a symptom that can be easily detected and potentially relieved. Hence, dyspnoea should always retain practitioners' attention when evaluating older patients for risk of depression.

Our study presents certain limitations. First, attrition and missing data are unavoidable in geriatric studies and can bias the results obtained from a longitudinal survey, especially if data are not missing at random (that is, attrition is tied to the variable of interest). Using simulated and real data, Haviland *et al.* (2011) have demonstrated that nonrandom participant attrition does not affect trajectory group shapes defined by using the GBTM but can affect group sizes, especially when there are small groups disproportionately prone to drop out and when groups are initially not well separated. In our study, attrition is mainly due to death, and *post hoc* analyses showed that proportions of death during follow-up are significantly different across trajectory groups with higher mortality rates in higher-depression trajectory groups in both men and women. Hence, attrition in our study may not be ignorable and, according to Haviland's findings, may have led to biased group size estimations. It is more likely that it may have resulted in underestimation of the size of the higher-depression trajectory groups by selecting over time participants who had lower levels of depression. Second, the

CES-D is a self-reported scale. We cannot exclude the possibility of overestimation of depressive symptoms among the oldest subjects as a result of somatic symptoms being attributed to depression, resulting in an apparent increase in depressive symptoms with age. However, previous validation studies of the CES-D in older populations reported that CES-D scores were not distorted by the disproportionate influence of somatic items (Hertzog *et al.*, 1990). To make sure, we have conducted sensitivity analyses excluding seven somatic items from the CES-D scale (according to the four-factor structure of the CES-D—Sheehan *et al.*, 1995) and applying the GBTM to the modified CES-D scores (ranging from 0 to 39). We also identified three trajectory groups in both men and women. The shapes of trajectories were quite similar to those identified with the nonmodified CES-D scale and could be named with the same labels. Estimated proportions were slightly different, but more than 75% of the participants were classified in the same group in the sensitivity analyses compared with the initial analyses. Furthermore, another study found the same trend for increased depression with age using a hetero-evaluation of depressive symptoms (Wu *et al.*, 2012). Finally, we analysed socio-demographic and health variables of participants at inclusion in the cohort. Certain variables can be considered totally time independent (gender, date of birth and educational level) or likely to be stable in time (rural/urban area of residence, income and living with a partner). Other variables are potentially time-varying variables that may influence the course of depressive symptoms. For example, widowhood during follow-up may have altered the depressive trajectories differently for men and women, or for another trajectory subgroup. Studying the influence of all time-varying variables was not the aim of the study and would have required other methodology. This should be the scope of further analyses.

To our knowledge, only one earlier study has investigated heterogeneity in the evolution of depressive symptoms with age, in a general population of American older women (Byers *et al.*, 2012). In this study, four trajectories of depressive symptoms were identified: minimal depressive symptoms, persistently low depressive symptoms, increasing depressive symptoms and persistently high depressive symptoms. Our study provides evidence supporting and completing these previous findings, with data on both genders and in a different population. The long study period covering the full span of old age and the large range of explanatory variables constitute other major strengths of this study, enabling us to improve knowledge of the natural history of depressive symptoms in later life and its determinants.

Conclusion

This study found a general upward trend in depressive symptoms with age in community-dwelling French older men and women, and a concerning proportion of about one in ten participants experiencing chronic depressive symptomatology that it is imperative to detect and treat. Our study also provides evidence that interventions should be differently targeted according to gender. In particular, we identified several high-risk groups for later-life depression that can be easily detected and that are amenable to intervention: previously depressed men, female benzodiazepine users, potential caregiver wives and dyspnoeic people. There is still a need for replication research to confirm these results, and studies should be conducted to further examine the effect of covariates that vary with time.

Conflict of interest

Jean-François Dartigues received research grants from IPSEN, Novartis and Lundbeck and honoraria from IPSEN and Novartis.

Frédéric Rouillon has been an investigator of Servier, a consultant of Roche, Lundbeck, Lilly and Jansen a member of the speaker forum of Lundbeck and Servier.

Key points

- Three trajectory groups of depressive symptoms were identified for both men and women.
- The level of depressive symptomatology overall increased after 65 years old, especially in men.
- About one to ten older participants belonged to the high-level trajectories of depressive symptoms consistent with clinically relevant chronic depression.
- Participants at higher risk of belonging to the worst trajectories were previously depressed men, women with a history of nondepressive psychiatric disorder, benzodiazepine and multiple-drug female users and dyspnoeic people.
- Being widowed was negatively associated with membership of the chronic depression trajectory group, in women but not in men.

Acknowledgements

The PAQUID project was funded by NOVARTIS, IPSEN, AGRICA, Conseil Régional d'Aquitaine and Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA).

References

- APA. 1987. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition - Revised. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- Andresescu C, Chang C-C, Mulsant B-H, Ganguli M. 2008. Twelve-year depressive symptom trajectories and their predictors in a community sample of older adults. *Int Psychogeriatr* **20**: 221–236.
- Blazer D-G. 2003. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58**: 249–265.
- Blazer D-G, Hybels C-F. 2010. Shortness of breath as a predictor of depressive symptoms in a community sample of older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* **25**: 1080–1084.
- Bogner H-R, Morales K-H, Reynolds C-F 3rd, Cary M-S, Bruce M-L. 2012. Course of depression and mortality among older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **20**: 895–903.
- Byers A-L, Yaffe K, Covinsky K-E, Friedman M-B, Bruce M-L. 2010. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* **67**: 489–496.
- Byers A-L, Vittinghoff E, Lui L-Y, et al. 2012. Twenty-year depressive trajectories among older women. *Arch Gen Psychiatry* **69**: 1073–1079.
- Cassie K-M, Sanders S. 2008. Familial caregivers of older adults. *J Gerontol Soc Work* **50**(Suppl 1): 293–320.
- Chobanian A-V, Bakris G-L, Black H-R, et al. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* **289**: 2560–2572.
- Cole M-G, Dendukuri N. 2003. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* **160**: 1147–1156.
- Dartigues J-F, Gagnon M, Michel P, et al. 1991. Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol (Paris)* **147**: 225–230.
- Dartigues J-F, Gagnon M, Barberger-Gateau P, et al. 1992. The PAQUID epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology* **11**: 14–18.
- Djernes J-K. 2006. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* **113**: 372–387.
- Fick D-M, Cooper J-W, Wade W-E, et al. 2003. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* **163**: 2716–2724.
- Folstein M-F, Folstein S-E, McHugh P-R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189–198.
- Fuhrer R, Rouillon F. 1989. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol* **4**: 163–166.
- Haviland A-M, Jones B-L, Nagin D-S. 2011. Group-based trajectory modeling extended to account for nonrandom participant attrition. *Sociol Methods Res* **40**: 367–390.
- Hertzog C, Van Alstine J, Usala P-D, Hultsch D-F, Dixon R. 1990. Measurement properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in older population. *Psychol Assess* **2**: 64–72.
- Hsu H-C. 2012. Group-based trajectories of depressive symptoms and the predictors in the older population. *Int J Geriatr Psychiatry* **27**: 854–862.
- Huang J-F, Wong R-H, Chen C-C, et al. 2011. Trajectory of depression symptoms and related factors in later life—a population based study. *J Affect Disord* **133**: 499–508.
- Katz S. 1983. Assessing self maintenance: activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* **31**: 721–727.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor H-L. 1972. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* **25**: 329–343.
- Kuchibhatla M-N, Fillenbaum G-G, Hybels C-F, Blazer D-G. 2011. Trajectory classes of depressive symptoms in a community sample of older adults. *Acta Psychiatr Scand* **125**: 492–501.
- Kuo S-Y, Lin K-M, Chen C-Y, Chuang Y-L, Chen W-J. 2011. Depression trajectories and obesity among the elderly in Taiwan. *Psychol Med* **41**: 1665–1676.
- Lawton M, Brody E. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* **9**: 179–186.
- Liang J, Xu X, Quinones A-R, Bennett J-M, Ye W. 2011. Multiple trajectories of depressive symptoms in middle and late life: racial/ethnic variations. *Psychol Aging* **26**: 761–777.
- Lynch S-M, George L-K. 2002. Interlocking trajectories of loss-related events and depressive symptoms among elders. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **57**: S117–S125.
- Madhusoodanan S, Bogunovic O-J. 2004. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* **3**: 485–493.
- Manthey L, van Veen T, Giltay E-J, et al. 2011. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol* **71**: 263–272.

- Modrego P-J, Ferrandez J. 2004. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* **61**: 1290–1293.
- Nagin D-S, Odgers C-L. 2010. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol* **6**: 109–138.
- Neuman A, Gunnbjornsdottir M, Tunsater A, *et al.* 2006. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: a prospective population study. *Respir Med* **100**: 1843–1849.
- Raudenbush S-W. 2001. Comparing personal trajectories and drawing causal inferences from longitudinal data. *Annu Rev Psychol* **52**: 501–525.
- Rosow I, Breslau N. 1966. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* **21**: 556–559.
- Sheehan T-J, Fifield J, Reisine S, Tennen H. 1995. The measurement structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. *J Pers Assess* **64**: 507–521.
- Spence N-J, Adkins D-E, Dupre M-E. 2011. Racial differences in depression trajectories among older women: socioeconomic, family, and health influences. *J Health Soc Behav* **52**: 444–459.
- Sun F, Park N-S, Roff L-L, *et al.* 2012. Predicting the trajectories of depressive symptoms among southern community-dwelling older adults: the role of religiosity. *Aging Ment Health* **16**: 189–198.
- Thomas P, Chantoin-Merlet S, Hazif-Thomas C, *et al.* 2002. Complaints of informal caregivers providing home care for dementia patients: the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry* **17**: 1034–1047.
- Wight R-G, Cummings J-R, Karlamangla A-S, Aneshensel C-S. 2009. Urban neighborhood context and change in depressive symptoms in late life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **64**: 247–251.
- Wu Z, Schimmele C-M, Chappell N-L. 2012. Aging and late-life depression. *J Aging Health* **24**: 3–28.
- Yang Y. 2007. Is old age depressing? Growth trajectories and cohort variations in late-life depression. *J Health Soc Behav* **48**: 16–32.
- Zhang J-P, Kahana B, Kahana E, Hu B, Pozuelo L. 2009. Joint modeling of longitudinal changes in depressive symptoms and mortality in a sample of community-dwelling elderly people. *Psychosom Med* **71**: 704–714.

Annexe 4 :

Curriculum Vitae

CURRICULUM VITAE

Delphine MONTAGNIER

Née le 21 Août 1976

Formation et Diplômes

2008-2014 : Thèse de doctorat, Ecole Doctorale n°158 « Cerveau-Cognition-Comportement », Université Pierre et Marie Curie, réalisée au sein de l'unité INSERM U669 « Santé Mentale et Santé Publique ».

2008 : Concours National de Praticien des Etablissements Publics de Santé.

2000-2005 : Université Victor Ségalen - Bordeaux 2 : Troisième cycle de Médecine Spécialisée, DES de Psychiatrie :

- 2005 : Thèse et mémoire pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine et Diplôme d'Etudes Spécialisées de Psychiatrie
- 2003-2004 : Master Recherche 2^{ème} année, mention Santé Publique, spécialité Epidémiologie et Biostatistiques.
- 2001-2002 : Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales, Certificat de Biostatistiques et Modélisation.

1994-2000 : Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière : Premier et deuxième cycle des études médicales :

- 2000 : Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique et Concours de l'Internat de Médecine.
- 1996-1997 : Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales, Certificat de Méthodes en recherche Clinique et Epidémiologique.

1993-1994 : Baccalauréat série C.

Expérience professionnelle

Depuis avril 2012 : Praticien Hospitalier Temps Plein, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Pôle 15, Secteur 15, Clinique Relais Tiphaine, Paris 15^{ème}.

Novembre 2008 – Octobre 2011 :

- Médecin Psychiatre, Association Santé Mentale du 13^{ème} arrondissement, ASM13 (mi-temps).
- Médecin Psychiatre consultante, Résidence La Pirandelle, Paris 13^{ème} (temps partiel 16 h/mois).

Novembre 2006 – Octobre 2008 : Médecin Assistante Spécialiste des Hôpitaux, ASM13.

Novembre 2005 – Octobre 2006 : Chef de Clinique-Assistante des Hôpitaux de Bordeaux, Département de Gériatrie, GH Sud, CHU de Bordeaux.

Novembre 2000 – Octobre 2005 : Stages d'internat de psychiatrie, Hôpitaux de Bordeaux.

Publications

- Montagnier D, Dartigues J-F, Rouillon F, Pérès K, Falissard B, Onen F. Ageing and trajectories of depressive symptoms in community-dwelling men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; published online doi: 10.1002/gps.4054.
- Montagnier D, Hanon C, Glénisson L. Introduction à la psychiatrie du sujet âgé. In : Kapsambélis V, ed. *Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte*. Paris : PUF – Quadrige Manuels ; 2012 : p. 863-78
- Montagnier D. Troubles mentaux dans diverses affections somatiques. In : Kapsambélis V, ed. *Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte*. Paris: PUF – Quadrige Manuels ; 2012 : p. 923-36
- Hanon C, Montagnier D, Clément JP. Utilisation des psychotropes chez le sujet âgé (2009). *Encyclopédie médico-chirurgicale. Traité de Médecine Akos* 7-0321. Paris, Elsevier Masson.
- Feart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourrier-Reglat A, et al. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5):1156-62.
- Montagnier D, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Rainfray M, Pérès K, Fourrier-Réglat A. Evolution of prevalence of depressive symptoms and antidepressant use between 1988 and 1999 in a large sample of older French people: results from the Personnes Agées Quid study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (12): 1839-45.
- Montagnier D, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Fourrier A. Epidémiologie des troubles affectifs: apports de l'étude PAQUID. *Dementiae* 2005:167-70.
- Helmer C, Montagnier D, Peres K. Epidémiologie descriptive, facteurs de risque, étiologie de la dépression du sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004; 2 Suppl 1: S7-12.

Résumé :

Objectif : L'objectif de ce travail était d'étudier l'évolution des symptômes dépressifs (SD) chez 2590 sujets âgés français, issus de la population générale et suivis pendant 20 ans entre 1988 et 2008.

Méthodes : Une méthode d'analyse du changement fondée sur l'identification de trajectoires individuelles de développement a été utilisée afin de tenir compte de l'hétérogénéité pressentie dans cette population. Les facteurs et événements évolutifs associés aux trajectoires de SD ont été étudiés.

Résultats : Nous avons identifié cinq trajectoires d'évolution de SD entre 1988 et 2008 et trois trajectoires entre 65 et 104 ans. La majorité des individus ne présentait pas ou peu de SD au cours des 20 ans de suivi. Cependant, environ une personne sur dix suivait une trajectoire compatible avec un diagnostic de dépression chronique. Les antécédents psychiatriques, la polymédication, les comorbidités somatiques et la perte d'autonomie étaient des facteurs fortement prédictifs de dépression « émergente » ou « persistante ». Le veuvage apparaissait être un facteur protecteur d'appartenance à la trajectoire de dépression « persistante » pour les femmes uniquement. L'entrée en institution et le décès étaient plus fréquents dans les trajectoires les plus défavorables. Les trajectoires de SD étaient significativement associées aux trajectoires de consommation d'antidépresseur.

Conclusion : Notre travail confirme l'hétérogénéité de l'évolution des symptômes dépressifs en population âgée. Il alerte sur la prévalence préoccupante de la chronicité et aide à déterminer des sujets à plus haut risque d'évolution défavorable qui pourraient faire l'objet d'actions de prévention.

Mots clés : sujet âgé ; vieillissement ; symptômes dépressifs ; épidémiologie ; population générale ; trajectoires ; antidépresseur

Abstract:

Trajectories of depressive symptoms in community-dwelling older adults: course, predictive factors and outcomes

Objective: The aim of this study was to investigate patterns of the course of depressive symptoms (DS) in 2590 community-dwelling older adults followed over a period of 20 years, between 1988 and 2008.

Methods: Using a group-based trajectory method, we modelled the course of DS and examined associations between trajectory patterns and baseline socio-demographic and health variables, as well as outcomes.

Results: We identified five time-related trajectories between 1988 and 2008, and three age-related trajectories between 65 and 104 years old. A majority of participants experienced no or only mild DS. However, about one to ten belonged to high-level trajectories consistent with clinically relevant chronic depression. Psychiatric history, polypharmacy, somatic comorbidities and functional limitation were strongly associated with membership to increasing and persistently high trajectories. Being widowed seemed to be a protective factor for membership of this persistently high trajectory group only in women. Institutionalization and death were more prevalent in worse trajectories. Trajectories of DS and trajectories of antidepressant use were significantly associated.

Conclusion: Our study confirmed heterogeneity of the evolution of DS in late-life and highlighted the problematic risk of chronicity. We identified several high-risk groups for later-life depression that can be easily detected and that are amenable to preventive intervention.

Key points: aged; ageing; depressive symptoms; epidemiology; population-based; trajectory; antidepressant use