

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'IRM multiparamétrique  
dans le bilan initial de la dépression du patient âgé**

Présentée et soutenue publiquement le 03 octobre 2023  
à 18 heures au pôle recherche

**Par Apolline DUFOR**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER

Monsieur le Professeur Ali AMAD

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Riyad HANAFI

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Abréviations

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>CIM-10</b>	10 <sup>e</sup> révision de la Classification Statistique Internationale des Maladies
<b>DSM-5</b>	5 <sup>e</sup> édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
<b>MADRS</b>	Echelle de Dépression de Montgomery-Asberg
<b>GDS</b>	Echelle gériatrique de Dépression
<b>PHQ</b>	Questionnaire sur la santé du patient
<b>MMSE</b>	Mini-Mental State Examination
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ASL</b>	<i>Arterial Spin Labelling</i>
<b>CBF</b>	Flux sanguin cérébral
<b>TE</b>	Temps d'écho
<b>TR</b>	Temps de récupération
<b>TI</b>	Temps d'inversion

# Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Abréviations.....	3
Sommaire .....	4
Résumé .....	6
Introduction.....	8
1 Episode dépressif caractérisé du patient âgé.....	8
1.1 Définition et présentation clinique.....	8
1.1.1 Définition.....	8
1.1.2 Particularités chez le patient âgé .....	9
1.1.3 Critères diagnostiques .....	9
1.1.4 Formes cliniques.....	12
1.2 Physiopathologie .....	13
1.3 Epidémiologie.....	16
1.4 Pronostic .....	17
2 Diagnostic différentiel et bilan initial.....	18
2.1 Diagnostic différentiel .....	18
2.2 Bilan initial recommandé .....	21
3 Place de l'imagerie dans le bilan initial.....	22
3.1 Imagerie morphologique.....	22
3.1.1 Recommandations.....	22
3.1.2 Pathologies neurodégénératives.....	23
3.1.3 Vieillesse physiologique .....	25
3.1.4 Dépression.....	25
3.2 Imagerie fonctionnelle .....	28
3.2.1 TEP-scanner.....	28
3.2.2 Imagerie de perfusion par arterial spin labeling (ASL) .....	29
4 Objectif.....	33
Matériel et méthodes .....	34
1 Population étudiée.....	34
2 Acquisition des images IRM.....	35
3 Un outil d'analyse volumétrique : Volbrain.....	37

4	Traitement des images ASL .....	40
5	Analyses.....	41
5.1	Analyse descriptive.....	41
5.2	Analyse comparative .....	41
	Résultats.....	43
1	Données démographiques et cliniques.....	43
2	Données radiologiques.....	45
2.1	Interprétation par le neuroradiologue.....	45
2.1.1	Hydrocéphalie chronique de l'adulte .....	46
2.1.2	Lésions ischémiques cérébrales .....	47
2.2	Etude de la trophicité cérébrale .....	48
2.3	Etude de la perfusion cérébrale.....	50
3	Facteurs associés à une résistance au traitement .....	51
3.1	Facteurs démographiques et cliniques .....	51
3.2	Facteurs radiologiques .....	54
	Discussion .....	56
1	Apport de l'IRM multiparamétrique dans le diagnostic différentiel .....	56
2	Apport de l'IRM multiparamétrique dans le bilan pronostique .....	57
3	Vers un diagnostic positif ?.....	59
	Conclusion.....	61
	Références .....	62
	Annexe 1 : trophicité corticale (Volbrain).....	71
	Annexe 2 : CBF par lobe .....	73

# Résumé

**Introduction :** L'épisode dépressif caractérisé du patient âgé représente un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit en effet d'une condition fréquente et sous-diagnostiquée, à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Les patients âgés sont particulièrement exposés au risque de résistance au traitement, de chronicisation et de décès par suicide. De plus, les diagnostics différentiels sont fréquents dans cette tranche d'âge et les situations cliniques ambiguës ne sont pas rares. L'imagerie morphologique et fonctionnelle fait partie intégrante du bilan initial, mais sa place se limite à l'heure actuelle à la recherche de diagnostics différentiels. Il est nécessaire de développer des outils afin de pouvoir améliorer l'apport de l'imagerie à ce bilan initial, en augmentant d'une part la sensibilité diagnostique de l'IRM et d'autre part en recherchant des marqueurs diagnostiques et pronostiques.

**Matériel et méthode :** Cette étude monocentrique porte sur 36 patients de plus de 50 ans ayant bénéficié d'une IRM dans le cadre du bilan d'un épisode dépressif caractérisé. Dans un premier temps, les quatre séquences recommandées dans la littérature ont été réalisées sur une IRM 3 Tesla Philips : une séquence 3D T1 écho de gradient, une séquence 3D FLAIR, une séquence SWI, une séquence DWI. Une séquence 3D pc-ASL ainsi qu'une étude volumétrique à l'aide de l'outil Volbrain ont également été réalisées afin d'étudier l'apport au diagnostic différentiel de ces techniques. Enfin, afin de rechercher des facteurs pronostiques, une comparaison des données démographiques, cliniques et radiologiques entre les patients ayant présenté une résistance au traitement et ceux ayant présenté une réponse satisfaisante a été effectuée.

**Résultats** : L'IRM a permis de mettre en évidence des diagnostics différentiels et/ou aggravants chez 6 patients, confirmant l'intérêt de l'IRM dans cette indication. L'ajout de l'étude volumétrique par Volbrain a permis une description plus précise des patterns d'atrophie corticale en comparaison à l'étude par le radiologue seul. Enfin, nous avons mis en évidence une association entre résistance au traitement et atrophie amygdalienne bilatérale, atrophie temporale droite, âge avancé et troubles cognitifs.

# Introduction

## 1 Episode dépressif caractérisé du patient âgé

### 1.1 Définition et présentation clinique

#### 1.1.1 Définition

L'épisode dépressif caractérisé, anciennement appelé « épisode dépressif majeur » est caractérisé par une diminution pathologique de l'humeur, associée à une constellation de symptômes variés (1). Les perturbations de l'affectivité sont au premier plan ; elles associent une humeur triste, des sentiments de dévalorisation et/ou de culpabilité et des perturbations des émotions. L'examen clinique retrouve le plus souvent :

- Un sentiment persistant de tristesse
- Une perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités autrefois appréciées, appelée « anhédonie »
- Des perturbations des conduites instinctuelles, en particulier du sommeil, de l'appétit et de la libido
- Une bradypsychie et des ruminations, correspondant respectivement à un ralentissement et à un piétinement de la pensée
- Un discours lent (bradyphémie), prononcé d'une voix monocorde

- Un ralentissement des fonctions motrices, avec une bradykinésie (i.e. une lenteur des mouvements) et une hypomimie (i.e. une pauvreté des mimiques)
- Des difficultés de concentration et une aboulie, c'est-à-dire une difficulté à prendre des décisions et à exécuter des actes planifiés
- Des pensées récurrentes de mort

### **1.1.2 Particularités chez le patient âgé**

Chez le patient âgé, la présentation clinique est souvent atypique (2). La tristesse de l'humeur est ainsi fréquemment reléguée au second plan, tandis que le patient présente volontiers une plainte somatique à type de douleurs, notamment gastro-intestinales et articulaires, des troubles du sommeil, un ralentissement psychomoteur ou encore une plainte mnésique. L'épisode dépressif caractérisé présente également plus fréquemment des caractéristiques psychotiques, en particulier des idées délirantes de persécution ou de jalousie et des symptômes de la lignée du syndrome de Cotard, correspondant à des idées délirantes de négation d'organe. (3,4)

### **1.1.3 Critères diagnostiques**

Comme chez le jeune adulte, le diagnostic repose sur les critères de la cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) ou de la *10<sup>e</sup> révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes* (CIM-10), sans critère particulier lié à l'âge (5).

L'épisode dépressif caractérisé y est défini comme la présence, sur une période de plus de deux semaines, d'une humeur déprimée et/ou d'une perte d'intérêt ou de plaisir, associée à au moins cinq symptômes parmi les suivants :

- Modification de l'appétit ou du poids
- Troubles du sommeil
- Ralentissement ou agitation psychomotrice
- Perte d'énergie
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
- Troubles de la concentration
- Pensées morbides ou idées suicidaires

Ces symptômes doivent présenter une rupture avec l'état antérieur du patient et être à l'origine d'un retentissement fonctionnel significatif.

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.  
NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

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

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

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

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

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

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

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

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

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

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Figure 1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (d'après le DSM-5 (5))

#### 1.1.4 Formes cliniques

L'épisode dépressif caractérisé peut être classé en fonction de plusieurs facteurs, notamment de sa sévérité, de ses caractéristiques sémiologiques et du contexte dans lequel il survient et évolue (1). Ainsi, il est classé comme « léger », « moyen » ou « sévère » en fonction des symptômes présents et de l'intensité de leur retentissement sur le fonctionnement du patient. Il peut également être associé à des caractéristiques :

- Mélancoliques, lorsque les symptômes sont particulièrement sévères, avec recrudescence matinale et mutisme
- Psychotiques, lorsque les symptômes dépressifs s'accompagnent d'idées délirantes et/ou d'hallucinations
- Mixtes, lorsque des symptômes maniaques s'associent aux symptômes dépressifs
- Catatoniques, lorsque le patient présente des difficultés au démarrage et à l'arrêt des mouvements, associées à des signes frontaux

L'épisode dépressif caractérisé peut également s'inscrire dans différentes entités nosologiques, en fonction du contexte de survenue, de la récurrence des épisodes et de la présence ou non d'épisodes maniaques ou hypomaniaques associés. On individualise ainsi :

- L'épisode dépressif caractérisé isolé
- Le trouble dépressif récurrent ; correspondant à la survenue d'au moins deux épisodes séparés d'une durée d'au moins 2 mois

- Le trouble dépressif persistant ; caractérisé par la chronicisation des symptômes sur une durée de plus de 2 ans
- Le trouble bipolaire ; associant la survenue d'épisodes dépressifs caractérisés à des épisodes maniaques et/ou hypomaniaques, définis par le DSM-5 et le CIM-10 comme la persistance, sur une durée de plus d'une semaine, d'une humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et une augmentation de l'énergie, à l'origine d'un retentissement significatif sur le fonctionnement normal de l'individu, associée à au moins trois symptômes parmi les suivants : une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une plus grande communicabilité ou un désir de parler constamment, une fuite des idées, une distractibilité, une augmentation de l'activité orientée vers un but ou une agitation psychomotrice, un engagement excessif dans des activités agréables mais potentiellement dommageables. En cas de faible retentissement, on parle d'épisode hypomaniaque.

## **1.2 Physiopathologie**

La physiopathologie des troubles de l'humeur est multifactorielle et complexe et reste insuffisamment comprise malgré de nombreuses études basées sur la clinique, la biologie, l'imagerie fonctionnelle et l'imagerie morphologique (6–9).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la physiopathologie des troubles de l'humeur. Ainsi, des altérations dans la neurotransmission des monoamines, en particulier de la sérotonine, permettent d'expliquer en partie l'efficacité

clinique de la plupart des anti-dépresseurs (10). Des prédispositions génétiques, y compris épigénétiques, ont également été mises en évidence (11,12), ainsi que des facteurs endocriniens, notamment des dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la régulation du cortisol (13).

Chez le patient âgé, l'hypothèse cérébro-vasculaire est également développée depuis plusieurs années : les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires - comme le diabète, l'HTA et les cardiopathies - sont plus à risque de développer des phénomènes ischémiques à l'origine de lésions des faisceaux de substance blanche cérébrale par démyélinisation, dégénération axonale et processus inflammatoires (14). Ces altérations de la substance blanche entraînent des perturbations dans les connexions cérébrales au sein des réseaux neuronaux impliqués notamment dans la régulation des émotions, le système de récompense, la perception de soi, les comportements motivationnels, les fonctions exécutives et l'attention.

Dans le cadre des troubles de l'humeur, les principaux réseaux impactés par ce syndrome de déconnexion sont :

- Le réseau fronto-limbique, impliqué dans la régulation des émotions, composé de l'hippocampe (fonction émotionnelle et mnésique), de l'amygdale (émotions et anxiogénèse), du cortex préfrontal (fonction attentionnelle, mémoire de travail et prise de décision), du cortex cingulaire antérieur (système motivationnel) et des noyaux gris centraux (apprentissage des procédures routinières) (15,16).

- Le réseau mode par défaut, impliqué dans la perception de soi, composé du cortex préfrontal médial, du cortex cingulaire postérieur, du précunéus et du lobe temporal médial (17).
- Le réseau de contrôle cognitif, impliqué dans les fonctions cognitives, composé du cortex pré-frontal dorsolatéral, du cortex cingulaire antérieur et du cortex pariétal postérieur.
- Le réseau cortico-striatal, impliqué dans la planification et l'exécution des actions, composé du cortex orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur et du striatum.

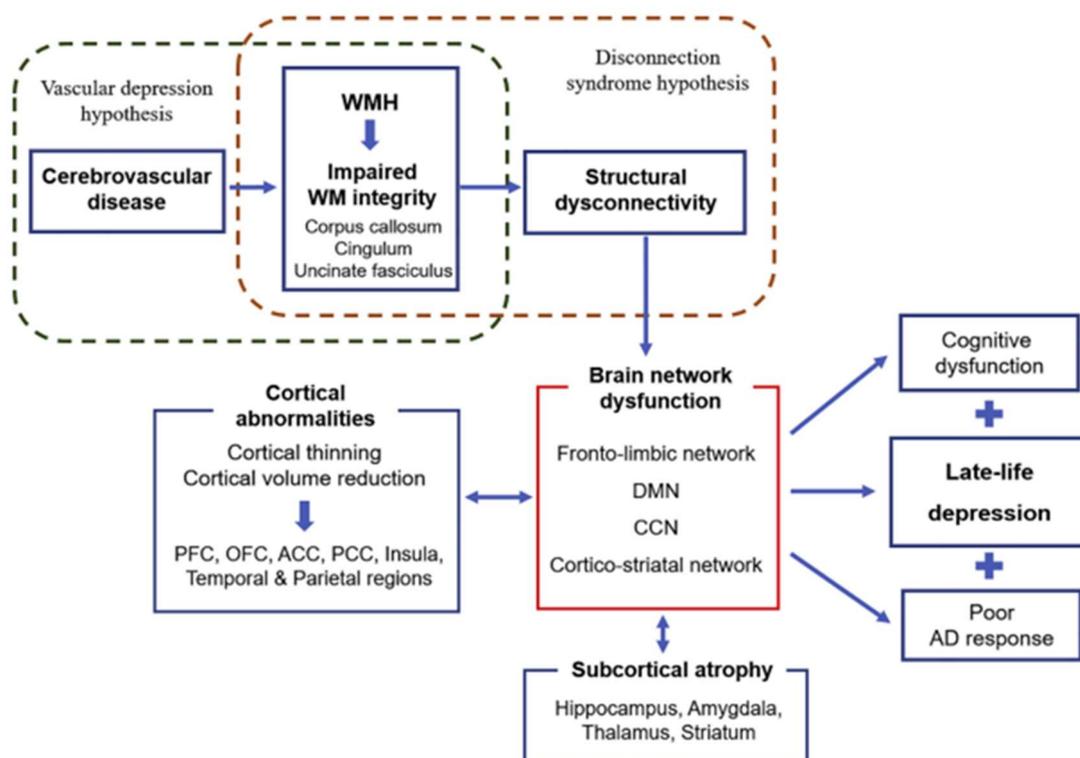


Figure 2. Représentation schématique de l'hypothèse cérébro-vasculaire (d'après Kim et al. (18))

### 1.3 Epidémiologie

Bien qu'étant considérée comme l'une des pathologies les plus fréquentes chez l'adulte âgé, on estime que les troubles dépressifs sont sous-diagnostiqués et sous-traités au sein de cette tranche d'âge (3). En population générale, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est estimée entre 1 et 4% parmi les plus de 65 ans. Les symptômes dépressifs ne remplissant pas les critères diagnostiques d'épisode dépressif caractérisé sont quant à eux encore plus fréquents et peuvent concerner jusqu'à 10% des plus de 65 ans. Par ailleurs, parmi les patients âgés institutionnalisés, cette prévalence peut atteindre 15% pour l'épisode dépressif caractérisé et 35% pour les symptômes dépressifs.

Les patients âgés souffrant de troubles de l'humeur constituent un groupe hétérogène. En effet, il faut distinguer les troubles de l'humeur apparus à un âge plus jeune (le plus souvent avant 30 ans) et qui ont évolué dans le temps des troubles de l'humeur survenant primitivement chez des patients plus âgés : on parle alors de « trouble de l'humeur à déclaration tardive » (2). L'âge limite à partir duquel le patient entre dans cette seconde catégorie ne fait pas consensus et est fixé entre 50 et 65 ans selon les auteurs (3,19). Certains auteurs proposent également une classification en trois catégories : la dépression à début précoce avant 50 ans, la dépression à début pré-sénile entre 50 et 65 ans et la dépression à début retardé après 65 ans (20).

L'âge ne constitue pas en soi un facteur de risque de dépression, mais de nombreux facteurs de risque sont plus fréquemment rencontrés chez l'adulte âgé : pathologie médicale non psychiatrique (accident vasculaire cérébral, maladie de

Parkinson, infarctus du myocarde), exposition médicamenteuse (anti-hypertenseur, anti-parkinsonien, chimiothérapie, hormonothérapie, benzodiazépines), événement de vie négatif (deuil, isolement, perte d'autonomie) (3,21,22).

## 1.4 Pronostic

Les troubles dépressifs de l'adulte âgé représentent un enjeu majeur de santé publique, en raison du vieillissement de la population d'une part, mais surtout en raison de la forte morbi-mortalité qu'ils véhiculent, à l'origine d'un handicap fonctionnel et d'une baisse significative de la qualité de vie (23).

L'évolution est plus souvent chronique ou récurrente chez le patient âgé que chez le patient jeune. Le risque de rechute après un épisode dépressif caractérisé est ainsi estimé à 50% dans l'année qui suit et peut atteindre 90% en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère (24). De plus, on estime que plus d'un patient sur deux ne présentera qu'une réponse partielle ou sera résistant au traitement, conçu pour des patients plus jeunes (25).

Par ailleurs, les patients âgés présentant une symptomatologie dépressive sont plus à risque de présenter une évolution péjorative de comorbidités non psychiatriques que les patients du même âge exempts de troubles de l'humeur, notamment en ce qui concerne le diabète, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires et les néoplasies (26,27). Ils sont également plus à risque de développer des pathologies neurodégénératives, au premier rang desquelles la maladie

d'Alzheimer. Ce risque est par ailleurs majoré en cas de dépression à déclaration tardive (3).

Enfin, l'âge constitue un facteur de risque majeur de suicide, avec une incidence estimée entre 14 et 65 /100 000 après 75 ans et entre 18 et 109 /100 000 après 85 ans. Les tentatives de suicide conduisent également plus fréquemment au décès au sein de la population âgée : 1 suicide sur 4 survient dans cette tranche d'âge et le ratio tentative/décès est estimé à 4/1 contre 20/1 en population générale (2).

## **2 Diagnostic différentiel et bilan initial**

### **2.1 Diagnostic différentiel**

Une symptomatologie dépressive peut être retrouvée dans de nombreuses pathologies, tant psychiatriques que non psychiatriques. Il est donc essentiel d'effectuer un bilan initial complet afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel. Ceci est d'autant plus vrai chez le patient âgé, chez qui l'épisode dépressif caractérisé peut se manifester par une symptomatologie atypique.

Il faut ainsi rechercher :

- Une autre cause psychiatrique : trouble schizo-affectif, schizophrénie, psychose chronique non dissociative, etc.

- Une cause neurologique : maladie de Parkinson, sclérose en plaques, tumeur cérébrale, maladie neurodégénérative, etc.
- Une cause métabolique : troubles ioniques, hypothyroïdie, hypercorticisme, etc.
- Une cause générale : maladie systémique, infection, etc.
- Une cause iatrogène : corticoïdes, interférons, bêta-bloquants, L-dopa, etc.
- Une cause toxique : cannabis, cocaïne, etc.

Une attention particulière doit être portée aux maladies neurodégénératives, au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire et la démence fronto-temporale, en particulier de variant comportemental, qui constituent respectivement la 1<sup>e</sup> cause de démence tout âge confondu, la 2<sup>e</sup> cause de démence et la 1<sup>e</sup> cause de démence avant 65 ans. En effet, il existe un important recouvrement des symptômes entre épisode dépressif caractérisé et démence (28). Les patients atteints de pathologies neurodégénératives présentent des troubles cognitifs, à type de troubles mnésiques, de troubles du langage, de dyspraxies, de troubles gnosiques et de troubles des fonctions exécutives, mais également des symptômes psycho-comportementaux, parmi lesquels : une apathie, une symptomatologie dépressive, des idées délirantes, des hallucinations, une agitation, une anxiété, une désinhibition ainsi que des troubles du sommeil et de l'appétit. On estime ainsi qu'un patient sur deux présentant des troubles cognitifs légers présente des symptômes dépressifs (29,30). A l'inverse, les patients âgés présentant un épisode dépressif caractérisé présentent souvent des troubles cognitifs, notamment dans les domaines de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information, dont la sévérité est corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs. Ces troubles cognitifs apparaissent également plus sévères lorsque l'épisode dépressif s'inscrit dans un contexte de trouble bipolaire

plutôt que dans celui d'une dépression unipolaire (31). On estime ainsi qu'environ un patient âgé sur deux recevant le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé remplit les critères de trouble cognitif léger (32,33) .

Au-delà du problème posé par le diagnostic différentiel entre symptômes psycho-comportementaux d'une démence et authentique épisode dépressif caractérisé, de nombreuses études mettent en évidence un lien étroit entre dépression et démence. Il n'est en effet par rare qu'une partie des troubles cognitifs persiste alors même que le traitement a permis une rémission de la symptomatologie dépressive (22,34,35). La dépression pourrait ainsi constituer un facteur de risque, voir une phase prodromale, d'une pathologie neurodégénérative. On estime qu'en cas de diagnostic d'épisode dépressif caractérisé, un patient âgé aura un risque deux fois plus important de développer une maladie d'Alzheimer à court terme (28,36). Ce risque est encore plus élevé en cas de dépression à déclaration tardive (37).

Dans un certain nombre de cas, il peut donc s'avérer particulièrement ardu de faire la part des choses entre un authentique épisode dépressif caractérisé, des symptômes psycho-comportementaux en lien avec une démence, une association des deux ou encore une pathologie neurodégénérative au stade pré-clinique. Ainsi, à titre d'exemple, environ la moitié des patients atteints de démence fronto-temporale reçoivent initialement le diagnostic de pathologie psychiatrique (épisode dépressif caractérisé dans la majorité des cas), ce qui conduit à un retard diagnostique de 5 à 6 ans (38). Or, il n'est pas anodin d'exposer des patients âgés au traitement pharmacologique anti-dépresseur. En effet, il s'agit d'une population particulièrement exposée au risque de iatrogénie en raison des modifications métaboliques

physiologiques liées au vieillissement, comme la baisse de la fonction hépatique et de l'élimination rénale, à l'origine d'importantes modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (3). A l'inverse, un diagnostic erroné de démence prive le patient d'une prise en soins psychiatrique adaptée et l'expose à un risque accru de chronicisation, de récurrence et de morbi-mortalité (39). Il est donc crucial de pouvoir poser au plus tôt un diagnostic, en raison d'un pronostic et d'une prise en soins drastiquement différents, afin de pouvoir communiquer la meilleure information au patient et à sa famille et de mettre en place la prise en soins la plus adaptée possible. Enfin, ce diagnostic précoce est essentiel au développement d'essais cliniques (38).

## **2.2 Bilan initial recommandé**

Le bilan initial de l'épisode dépressif caractérisé du patient âgé doit donc être le plus exhaustif possible, mené de façon conjointe par un psychiatre, un gériatre et un neurologue. L'évaluation psychiatrique doit permettre d'évaluer la sévérité des symptômes dépressifs et du retentissement sur le fonctionnement du patient, d'estimer le risque suicidaire, de rechercher des symptômes psychotiques associés, mais également de retracer l'anamnèse du patient, à la recherche d'éventuels épisodes antérieurs de troubles de l'humeur et d'antécédents psychiatriques familiaux (4). Cette évaluation peut se faire à l'aide d'échelles psychométriques standardisées, permettant d'évaluer la présence et/ou l'intensité des symptômes dépressifs. Les échelles les plus fréquemment utilisées sont le MADRS, le GDS et le PHQ (40–42). Un examen clinique complet, en particulier neurologique, est également indispensable, de même qu'une évaluation neurocognitive, à l'aide de tests standardisés et notamment du MMSE (43).

Les examens paracliniques complémentaires ne font pas l'objet d'un consensus, ils dépendent des éléments retrouvés à l'interrogatoire et à l'examen clinique du patient. Cependant, un bilan biologique de base comprenant une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, une calcémie, une albuminémie, un dosage de la TSH et des vitamines B9 et B12 apparaît essentiel (44).

### **3 Place de l'imagerie dans le bilan initial**

#### **3.1 Imagerie morphologique**

##### **3.1.1 Recommandations**

Une imagerie morphologique, par IRM ou scanner, est recommandée dans le bilan initial de l'épisode dépressif caractérisé de l'adulte jeune en cas d'atypie ou de forme sévère (1). Chez le patient plus âgé, elle apparaît particulièrement utile afin de rechercher un diagnostic différentiel neurologique, comme une tumeur cérébrale, une hémorragie cérébrale ou encore une pathologie inflammatoire ou infectieuse. L'imagerie par résonance magnétique est à privilégier car elle permet d'obtenir un meilleur contraste entre substance grise et substance blanche tout en étant une technique non irradiante. Le scanner sera réalisé en deuxième intention en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker non IRM-compatible notamment) (45).

Il n'existe pas de consensus quant au protocole devant être réalisé en routine clinique, mais la plupart des équipes s'accordent sur le fait que l'évaluation minimale doit comporter (45) :

- Une séquence 3D T1, permettant une évaluation fine de la trophicité des structures corticales et sous-corticales
- Une séquence FLAIR, permettant de rechercher des anomalies de signaux d'origine vasculaire, en lien notamment avec une leucopathie vasculaire ou des lacunes ischémiques séquellaires
- Une séquence de susceptibilité magnétique, permettant de mettre en évidence des saignements intracrâniens
- Une séquence axiale DWI, permettant de rechercher des restrictions de diffusion d'origine diverses (AVC ischémique récent, encéphalite, maladie de Creutzfeld-Jakob etc.)

Des séquences complémentaires seront réalisées au cas par cas selon les suspicions cliniques et les anomalies retrouvées sur les quatre premières séquences. L'imagerie morphologique a donc actuellement pour objectif principal la détection des diagnostics différentiels.

### **3.1.2 Pathologies neurodégénératives**

Outre des diagnostics différentiels évidents, comme une néoplasie cérébrale ou un accident ischémique cérébral récent, l'IRM morphologique permet de rechercher des pertes de volume pouvant orienter vers le diagnostic de maladie neurodégénérative. Ainsi, les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent une

atrophie qui débute au niveau du lobe temporal médial, intéressant notamment l'hippocampe, et s'étendant progressivement au cortex pariétal (46,47). L'atrophie temporale médiale constitue d'ailleurs l'un des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer (48). Les circonvolutions corticales apparaissent alors amincies tandis que les sillons corticaux et les ventricules s'élargissent. En cas de démence fronto-temporale, on observe une atrophie corticale intéressant les lobes fronto-temporaux, épargnant relativement les régions pariétales et occipitales, apparaissant souvent asymétriques aux dépens de l'hémisphère dominant, dont le pattern dépend du sous-type de démence fronto-temporale :

- Une atrophie des lobes frontaux, notamment des aires dorsolatérales, frontobasales et mésofrontales, et de la partie antérieure des lobes temporaux en cas de démence fronto-temporale de variant comportemental (45).
- Une atrophie des régions temporales antérieures prédominant le plus souvent du côté gauche en cas de démence sémantique (45)
- Une atrophie temporale latérale, basifrontale et insulaire, prédominant le plus souvent à gauche, à l'origine d'un élargissement unilatéral de la vallée sylvienne en cas d'aphasie primaire progressive (45,49)

La démence vasculaire se traduit quant à elle par la présence de nombreuses anomalies de signal de la substance blanche profonde et périventriculaire sur la séquence FLAIR, tendant à être confluentes. On note également la présence de lésions ischémiques cortico-sous-corticales systématisées à des territoires artériels et de lésions ischémiques lacunaires de la substance blanche, des noyaux gris et du pont. Ces anomalies s'accompagnent d'une atrophie cérébrale globale, qui se traduit

par un élargissement du système ventriculaire et des sillons corticaux sans topographie prédominante.

### **3.1.3 Vieillesse physiologique**

Les pertes de volumes de substance grise ont également fait l'objet d'études sur des volontaires sains dans le cadre de la recherche sur le vieillissement physiologique, mettant en évidence une grande variabilité inter-individuelle. Une analyse longitudinale ayant suivi plus de 600 individus entre 40 et 70 ans sur 10 ans retrouve ainsi une atrophie corticale intéressant l'ensemble des lobes cérébraux, avec une perte de volume débutant dès 40 ans, à raison de -0,3% par an, et s'accroissant progressivement pour devenir maximale après 80 ans, âge auquel la perte de volume est estimée à -0,5% par an (50). Cette perte de volume apparaît globale et se traduit par une augmentation relative des espaces liquidiens, donnant un aspect arrondi aux ventricules et un aspect élargi aux sillons corticaux.

### **3.1.4 Dépression**

De nombreuses études ont été menées ces dernières années afin de repérer les altérations morphologiques cérébrales accompagnant la dépression du patient âgé. Ces études retrouvent, à divers degrés, des atrophies dans les régions cérébrales impliquées notamment dans les circuits neuronaux fronto-striato-limbiques, qui jouent un rôle majeur dans la régulation des émotions et des processus cognitifs. On note ainsi chez ces patients une atrophie de la substance grise corticale prédominant au niveau du cortex préfrontal, du cortex orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur et

postérieur, de l'insula et de plusieurs régions temporales et pariétales, associée à une atrophie des structures de substance grise sous-corticales comme l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus et le striatum (composé du putamen, du noyau caudé et du noyau accumbens) (51–59). De façon intéressante, ces mêmes patterns d'atrophie sont retrouvés, avec une plus faible amplitude, dans le cadre d'études sur la dépression sévère de l'adulte jeune (60–63). L'hippocampe est la structure anatomique qui a été la plus étudiée dans ce contexte : il apparait significativement atrophié chez les patients âgés présentant des troubles dépressifs comparativement aux patients âgés sains du même âge. De plus, cette atrophie apparait plus marquée en cas de dépression à début tardif qu'en cas de dépression ayant débuté à un plus jeune âge, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle l'atrophie serait secondaire à une longue durée d'évolution de la pathologie (51). Par ailleurs, parmi les patients âgés recevant le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé, une atrophie plus prononcée du cortex préfrontal, des régions temporales médianes, de l'hippocampe, du cortex cingulaire et du précunéus est associée à d'avantage de troubles cognitifs, notamment de troubles mnésiques (64–66). Enfin, une atrophie plus marquée du cortex préfrontal, du cortex cingulaire postérieur et de l'hippocampe est associée à d'avantage de résistance au traitement anti-dépresseur pharmacologique (44,67).

Cependant, ces différentes variations de volume survenant dans un contexte de dépression ont été mises en évidence sur la base d'analyse de groupes statistiques et apparaissent de faible magnitude, rendant difficile leur application à l'échelle individuelle dans le cadre d'une démarche diagnostique (68). De plus, bien qu'utilisées en pratique courante dans le cadre du diagnostic des pathologies neurodégénératives,

il peut s'avérer difficile aux stades initiaux de la maladie de distinguer une atrophie pathologique subtile d'une perte de volume liée au vieillissement physiologique (69,70). L'IRM morphologique présente ainsi une bonne spécificité dans le diagnostic différentiel mais manque de sensibilité (71,72). Depuis plusieurs années ont été développés des outils d'analyse volumétrique, aussi appelés « morphométrie basée sur les voxels », permettant une mesure objective du volume des différentes structures cérébrales. Ces outils pourraient permettre d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'IRM morphologique en démasquant des pertes de volumes débutantes, échappant à l'œil du radiologue (73,74).

Outre une atrophie de la substance grise corticale, l'IRM permet également de mettre en évidence sur la séquence FLAIR des anomalies de signal de la substance blanche périventriculaire et profonde, traduisant des anomalies d'origine microvasculaire des faisceaux de substance blanche. Bien que certaines études ne retrouvent pas de différence significative entre patients âgés dépressifs et sujets âgés sains (75–77), de nombreuses autres mettent en évidence une plus grande prévalence et une plus grande sévérité de ces hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et profonde en cas de dépression du patient âgé (20,52,78,79). Ces anomalies de signal apparaissent encore plus marquées en cas de dépression de début retardé (20,79–82) et sont corrélées à la présence de troubles cognitifs chez le patient, notamment de troubles exécutifs, de déficit de l'attention, de troubles mnésiques et d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (83,84). Enfin, leur présence est également associée à un risque accru de résistance au traitement pharmacologique.

## 3.2 Imagerie fonctionnelle

### 3.2.1 TEP-scanner

Le TEP-scanner n'est pas recommandé de façon systématique dans le bilan initial de l'épisode dépressif caractérisé. Cependant, il peut s'avérer utile en deuxième intention lorsque le diagnostic est ambigu et qu'il existe une suspicion de démence (85,86). En effet, d'après le modèle de neurodégénération de Jack et al., les modifications métaboliques précèdent les anomalies structurales dans les pathologies démentielles (87). Le TEP-scanner au 18-FDG, permettant une étude du métabolisme cérébral du glucose, présente ainsi une bonne sensibilité diagnostique. Cependant, le métabolisme glucidique n'étant pas spécifique d'une pathologie donnée, le TEP-scanner au 18-FDG manque de spécificité, notamment pour distinguer une pathologie neurodégénérative d'une pathologie psychiatrique primaire (38,72).

Le TEP-scanner au 18-FDG retrouve des patterns d'hypométabolisme similaires aux patterns d'atrophie retrouvés en IRM. En cas de maladie d'Alzheimer, on observe ainsi une diminution du métabolisme glucidique régional dans le cortex associatif pariéto-temporal, les régions cingulaires postérieures et le précunéus. La démence fronto-temporale se traduit quant à elle par une diminution du métabolisme glucidique dans les régions fronto-temporales avec préservation du métabolisme des régions cérébrales postérieures. Enfin, en cas de démence vasculaire, on observe de multiples zones d'hypométabolisme sans prédominance lobaire particulière, traduisant la présence des zones ischémisées.

## 3.2.2 Imagerie de perfusion par arterial spin labeling (ASL)

### 3.2.2.1 Considérations techniques

Développée depuis le début des années 90, l'*arterial spin labeling* (ASL) est une technique d'imagerie par résonance magnétique qui permet une mesure non invasive de la perfusion cérébrale à l'échelle tissulaire (88–91). Le principe repose sur le marquage magnétique des protons du sang circulant avant leur entrée dans le tissu d'intérêt : ces protons marqués agissent alors comme un traceur naturel endogène permettant d'estimer la perfusion du tissu. Le marquage s'effectue en appliquant des impulsions de radiofréquences qui inversent la magnétisation des protons à un niveau de coupe inférieur aux coupes d'intérêt, au niveau cervical dans le cas de la perfusion cérébrale. Deux images sont ensuite acquises au niveau cérébral : une image contrôle et une image contenant les protons marqués qui ont eu le temps de transiter jusqu'au tissu cérébral. La différence de signal entre ces deux images est proportionnelle à la quantité de magnétisation délivrée au tissu ; leur soustraction donne donc une image pondérée en perfusion sans unité. Il est ensuite nécessaire d'acquérir une image de calibration permettant de connaître la magnétisation basale du tissu. La comparaison de cette image baseline avec l'image pondérée en perfusion permet ensuite de quantifier le CBF en mL / 100g de tissu cérébral / min.

Les valeurs normales de CBF se situent entre 50 et 70 mL/100g/min au niveau de la substance grise et aux environs de 20 mL/100g/min au niveau de la substance blanche chez l'adulte sain (92,93). Il est à noter que la différence relative entre les images marquées et de contrôle ne représente qu'environ 1 à 2% de la magnétisation de l'image de calibration, ce qui se traduit par un faible ratio signal/bruit. En pratique,

l'analyse de petites structures, comme les noyaux gris centraux, est donc limitée par la faible résolution spatiale. Par ailleurs, certaines altérations de la perfusion sont de trop faible amplitude pour être visualisées à l'échelle individuelle et ne deviennent significatives qu'à l'échelle d'un groupe.

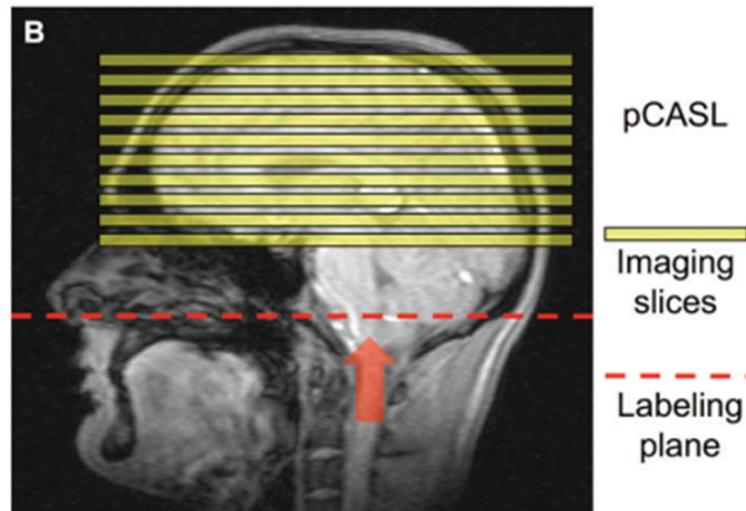


Figure 3. Mode d'acquisition de la séquence ASL. (d'après Haller et al. (91))

Or, il existe une forte corrélation entre perfusion et métabolisme au niveau du tissu cérébral (94,95). En théorie, on pourrait donc retrouver en ASL des anomalies similaires à celles constatées en TEP-scanner au 18-FDG. Dans la littérature, on retrouve ainsi une bonne corrélation entre perfusion cérébrale mesurée en ASL et métabolisme glucidique estimé en TEP-scanner au 18-FDG dans le cadre des pathologies neurodégénératives (96–101). Or, l'IRM morphologique étant déjà réalisée en routine clinique dans ces indications, l'ajout d'une séquence ASL ne prolongerait l'examen que de quelques minutes tout en permettant une évaluation à la fois morphologique et fonctionnelle en une seule session, sans nécessité d'irradiation supplémentaire ni d'injection de produit de contraste exogène (91).

### **3.2.2.2 Pathologies neurodégénératives**

C'est dans ce contexte que des études portant sur l'ASL comme une alternative au TEP-scanner dans le diagnostic initial des maladies neurodégénératives se sont développées, en particulier en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études mettent ainsi en évidence une diminution du CBF dans le cortex cingulaire postérieur et dans les régions pariétales postérieures et supérieures, notamment dans le gyrus angulaire, le précunéus et le gyrus pariétal supérieur (96–99,101), avec un pattern relativement similaire au pattern d'hypométabolisme retrouvé en TEP-scanner au 18-FDG (102). Musiek et al. estimait ainsi que TEP-scanner au 18-FDG et ASL présentaient une performance diagnostique similaire dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (103). De plus, une baisse du CBF au niveau du cortex cingulaire postérieur chez la personne âgée saine pourrait prédire l'évolution vers un déclin cognitif et une maladie d'Alzheimer dans les années qui suivent (104,105). L'ASL a également fait l'objet d'études dans le cadre d'autres troubles neurodégénératifs, notamment dans le diagnostic de démence fronto-temporale. Dans ce contexte, l'ASL retrouve une baisse du CBF dans les régions frontales droites tandis que la perfusion apparaît préservée dans les régions pariétales et cingulaires postérieures, à l'instar de ce qui peut être observé en TEP-scanner (101,106).

### **3.2.2.3 Vieillesse physiologique**

Les modifications de la perfusion cérébrale liées au vieillissement physiologique ont également fait l'objet d'études par imagerie ASL. Ainsi, une étude portant sur 44 volontaires sains entre 4 et 78 ans met en évidence un CBF maximal chez l'enfant (estimé en moyenne à 97 mL/100g/min +/- 5), qui décroît dès l'adolescence (79

mL/100g/min +/- 3), avant de se stabiliser entre 20 et 80 ans (58 mL/100g/min +/-4) (107). Une seconde étude ne note pas de différence significative du CBF mesuré au niveau des hippocampes entre 25 et 90 ans (108). Même si la perfusion cérébrale globale apparaît homogène au sein d'une même classe d'âge, il semble exister une grande variabilité de patterns de zones cérébrales hypo- et hyper-perfusées à l'échelle individuelle (109). Cependant, il est à noter que ces données reposent sur un faible nombre d'études et sur peu de patients.

#### **3.2.2.4 Dépression**

Une seule étude s'est intéressée à la perfusion cérébrale mesurée par ASL dans le cadre de la dépression de la personne âgée, ne mettant pas en évidence de différence significative du CBF de la substance grise corticale entre patients âgés présentant des troubles dépressifs et patients âgés sains (110). L'ASL a été un peu plus étudiée chez l'adolescent et l'adulte jeune dans cette indication. Ainsi, chez l'adulte, le CBF apparaît diminué dans les régions cérébrales impliquées dans le mode par défaut, c'est-à-dire dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsomédian gauche et dans les structures sous-corticales gauches (putamen, pallidum et amygdale) (17,111,112). De plus, on retrouve chez les adultes pris en soins pour un épisode dépressif caractérisé sévère présentant une résistance au traitement pharmacologique, une baisse significative du CBF dans les régions frontales bilatérales comparativement aux patients répondant bien au traitement (113). Chez l'adolescent naïf de traitement anti-dépresseur présentant un épisode dépressif sévère, l'ASL retrouve une baisse du CBF dans le cortex frontal, le cortex limbique, le

cortex paralimbique et le cortex cingulaire et a contrario une hypervascularisation du cortex cingulaire subcallosal, du putamen et du gyrus fusiforme (114).

## **4 Objectif**

L'épisode dépressif caractérisé du patient âgé représente donc un problème majeur de santé publique. Il s'agit d'une condition fréquente et sous-diagnostiquée, à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Les patients âgés sont particulièrement exposés au risque de résistance au traitement, de chronicisation et de décès par suicide. De plus, les diagnostics différentiels sont fréquents dans cette tranche d'âge et les situations cliniques ambiguës ne sont pas rares. L'imagerie morphologique et fonctionnelle fait partie intégrante du bilan initial, mais sa place se limite à l'heure actuelle à la recherche de diagnostics différentiels. Il est nécessaire de développer des outils afin de pouvoir améliorer l'apport de l'imagerie à ce bilan initial, en augmentant d'une part la sensibilité diagnostique de l'IRM et d'autre part en recherchant des marqueurs diagnostiques et pronostiques.

# Matériel et méthodes

## 1 Population étudiée

Nous avons inclus pour ce travail l'ensemble des patients de plus de 50 ans adressés pour une IRM dans le service de neuroradiologie du centre hospitalier universitaire de Lille par le service de psychiatrie adulte pour bilan d'un épisode dépressif caractérisé entre juillet 2022 et juillet 2023.

Les données anamnestiques et cliniques de ces patients ont été recueillies sur les différents documents médicaux à notre disposition via l'application Sillage : courriers de sortie et de consultation, comptes-rendus d'examen, dossiers d'hospitalisation. Nous avons ainsi relevé pour chaque patient : l'âge, la présence d'éventuels troubles de l'humeur antérieurs et l'âge du patient au moment de leur survenue, la sévérité de l'épisode, les signes cliniques psychiatriques et non psychiatriques, l'historique des traitements et les traitements pris quotidiennement par le patient, la présence de troubles cognitifs associés ou non, le MMSE, et enfin les différentes explorations paracliniques dont il a bénéficié notamment le TEP-scanner s'il y en avait un.

## 2 Acquisition des images IRM

Les imageries cérébrales ont été acquises pour chaque patient sur une IRM 3 Tesla (Philips), selon un protocole standardisé :

- Séquence 3D T1 écho de gradient : épaisseur de coupe : 1 mm ; champ d'acquisition : 256 x 240 mm ; temps d'écho (TE) : 3,3 ms ; temps de récupération (TR) : 7,2 ms ; angle de bascule : 9°
- Séquence 3D FLAIR : épaisseur de coupe : 1 mm ; champ d'acquisition : 240 x 240 mm ; TE : 288,8 ms ; TR : 8000 ms ; temps d'inversion (TI) : 2400 ms ; angle de bascule : 40°
- Séquence SWIp : épaisseur de coupe : 0,6 mm ; champ d'acquisition : 230 x 191 mm ; TE : 0 ms ; TR : 27,6 ms ; angle de bascule : 17°
- Séquence DWI : épaisseur de coupe : 4 mm ; champ d'acquisition : 230 x 230 mm ; TE : 67,2 ms ; TR : 3424 ms ; angle de bascule : 90°
- Séquence 3D pc-ASL : épaisseur de coupe : 3 mm ; champ d'acquisition : 240 x 240 mm ; TE : 12 ms ; TR : 4188 ms ; angle de bascule : 90°

Les images ont dans un premier temps fait l'objet d'une analyse visuelle par un neuroradiologue du service de neuroradiologie du CHU de Lille, afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel évident. La présence de lacunes ischémiques séquellaires et de séquelles d'accidents ischémiques territoriaux a été précisée et les hypersignaux FLAIR de la substance blanche profonde et périventriculaire ont fait l'objet d'une cotation d'après l'échelle de Fazekas (115) comme suit :

→ Lésions périventriculaires

- 0 : pas de lésion
- 1 : lésions punctiformes ou fines lignes
- 2 : halo
- 3 : lésions extensives à la substance blanche

→ Lésions de la substance blanche profonde :

- 0 : pas de lésion
- 1 : lésions punctiformes
- 2 : début de confluence
- 3 : multiples zones confluentes

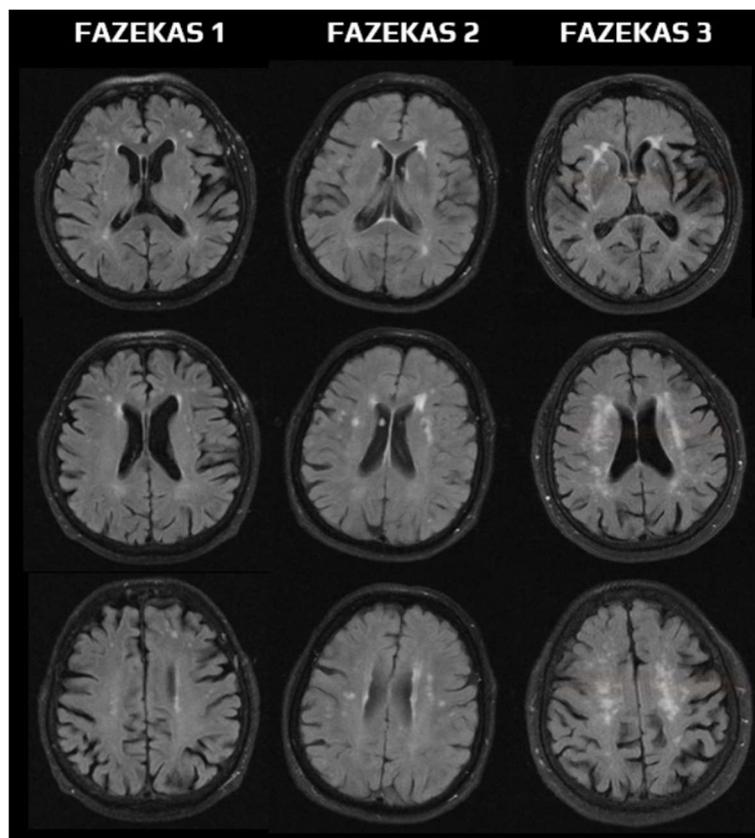


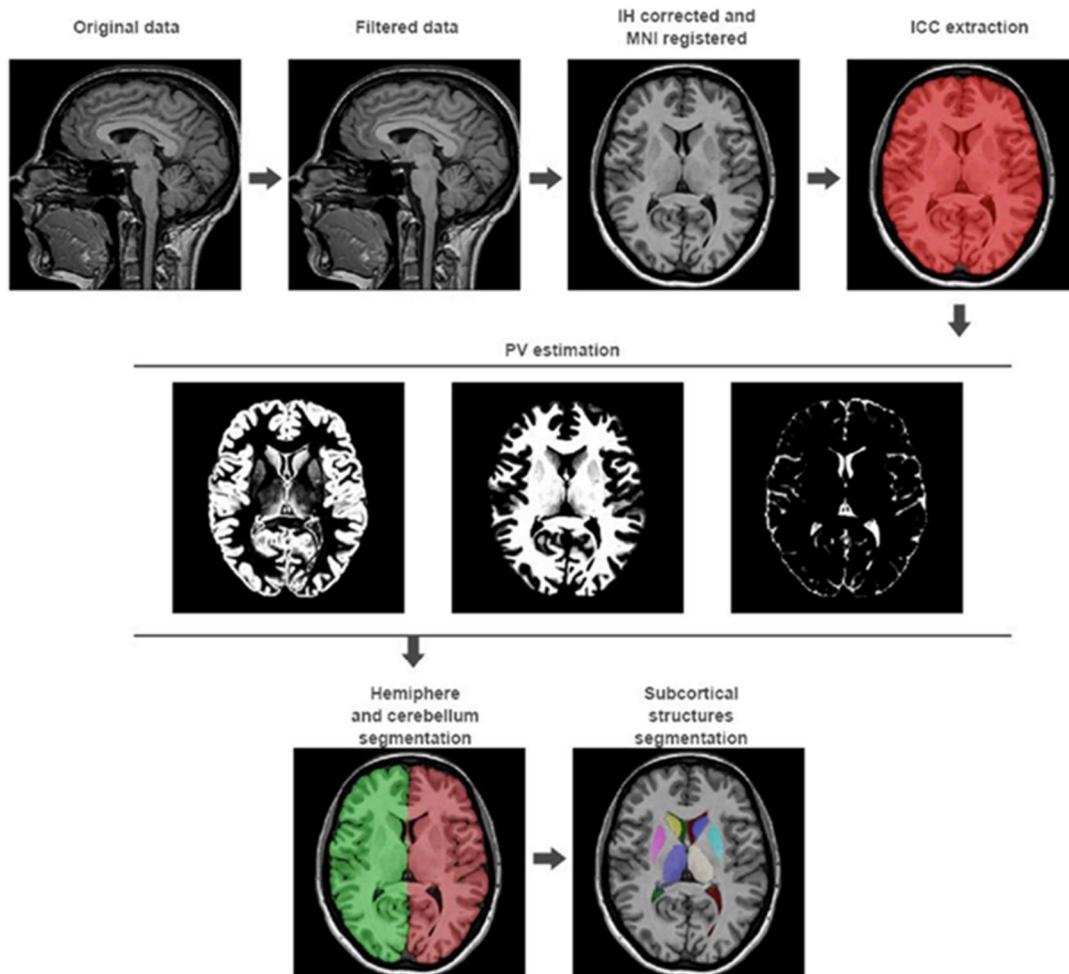
Figure 4. Classification de Fazekas (d'après Fazekas et al. adapté par stroke-manual (116))

### 3 Un outil d'analyse volumétrique : Volbrain

Les images de la séquence 3D T1 de chaque patient ont ensuite été envoyées via la plateforme Volbrain pour traitement volumétrique. Volbrain constitue un outil informatique accessible gratuitement en ligne à l'adresse suivante <https://www.volbrain.net/> (117), permettant une segmentation automatique des structures cérébrales en se basant sur des atlas (118). Il fournit ainsi la segmentation, le volume et les ratios d'asymétrie des structures cérébrales à différentes échelles et permet également de comparer ces données à des valeurs statistiques moyennes.

Une fois les données IRM anonymisées envoyées au format NIfTI à la plateforme, ces données sont comparées à une bibliothèque composée d'images issues des bases de données publiques disponibles qui ont été préalablement segmentées manuellement pour créer des modèles. Les images IRM envoyées sont dans un premier temps prétraitées pour améliorer leur qualité et les placer dans un espace géométrique identique à celui utilisé pour les modèles. Ceci s'effectue en plusieurs étapes : débrouillage spatial adaptatif, correction de l'inhomogénéité, normalisation de l'intensité du signal et enfin extraction des structures intracrâniennes. A la fin de cette étape, seuls les voxels de substance blanche, de substance grise et de liquide cérébro-spinal sont conservés. La distinction entre ces trois structures se fait en estimant leur valeur moyenne de signal via la méthode TMS (119). Les substances grise et blanche sont ensuite divisées en hémisphères cérébraux selon le même principe en appliquant la méthode NABS (120). Enfin, chaque voxel reçoit une étiquette en fonction de sa position dans le champ et de son signal selon l'algorithme modifié de Coupé (121), ce qui permet une segmentation plus fine. Lorsque ces

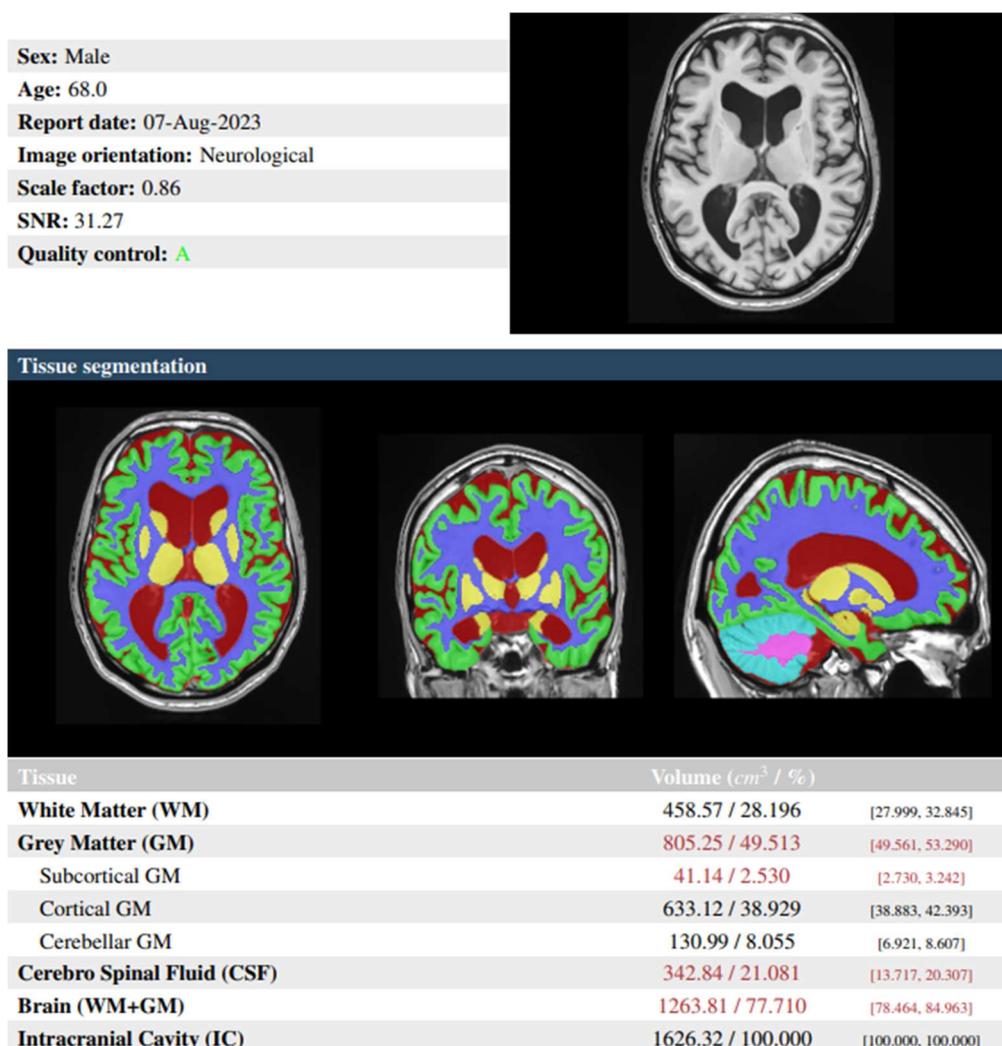
différentes étapes sont achevées, l'utilisateur reçoit par mail un rapport résumant les volumes des différentes structures cérébrales. Il peut ensuite télécharger les calques segmentés créés au format NIfTI.



*Figure 5. Méthode de segmentation de Volbrain (d'après Manion et al. (118))*

De plus, en précisant l'âge et le sexe du patient lors de l'envoi initial des données au serveur, l'utilisateur peut obtenir une comparaison des volumes de son patient avec les valeurs normales de la population du même âge et du même sexe. Ces limites de normalités ont été estimées à partir des données IXI recensant les images IRM d'environ 600 sujets sains de tout âge (118).

Nous avons ainsi envoyé les données des séquences 3D T1 anonymisées au format NIfTI pour chacun de nos patients en précisant leur âge et leur sexe via la plateforme Volbrain. Nous avons ensuite reçu pour chacun un rapport précisant les volumes de chaque structure cérébrale, celles étant considérées comme statistiquement plus atrophiées que la population du même âge s'affichant en rouge. Nous avons également téléchargé les calques de segmentation produits et avons vérifié la segmentation des structures cérébrales visuellement.



*Figure 6. Extrait de rapport produit par Volbrain*

## 4 Traitement des images ASL

Les images ASL acquises en IRM ont dans un premier temps étaient prétraitées pour réaligement et normalisation spatiale dans le modèle MNI de Montréal afin d'éliminer les variabilités anatomiques en utilisant l'outil SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, UK, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) sur Matlab 2020. Elles ont ensuite été réalignées sur les images T1 anatomiques. Enfin, nous avons utilisé les calques générés par Volbrain afin de segmenter les cartographies ASL et obtenir une perfusion moyenne (CBF) par lobes puis par région d'intérêt spécifique. Nous avons ainsi distingué pour l'étude par lobe : les lobes frontaux, pariétaux, temporaux, occipitaux, limbiques et cingulaires ; puis pour l'étude par région d'intérêt spécifique les principales structures réputées pour être impliquées dans la physiopathologie des troubles dépressifs du patient âgé, à savoir : le cortex préfrontal, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire, l'insula, l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, le striatum, le cortex temporal et le cortex pariétal. Nous avons calculé pour chaque patient la perfusion cérébrale moyenne sur l'ensemble du cortex cérébral et avons fixé le seuil d'hypoperfusion à une baisse de 10% par rapport à cette valeur moyenne.

## 5 Analyses

### 5.1 Analyse descriptive

Pour chaque patient, nous avons recherché - visuellement dans un premier temps puis en utilisant les rapports de Volbrain - la présence d'un pattern d'atrophie évocateur :

- D'une maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire une atrophie à prédominance temporo-pariétale
- D'une démence fronto-temporale, c'est-à-dire une atrophie à prédominance fronto-temporale

Nous avons procédé de même pour les cartographies ASL et avons comparé les résultats avec les résultats du TEP-scanner lorsque celui-ci avait été réalisé.

### 5.2 Analyse comparative

Enfin, nous avons divisé nos patients en deux groupes en fonction de l'évolution de leur épisode dépressif caractérisé sous traitement. Nous avons ainsi distingué les patients présentant une pharmacorésistance, définie comme l'absence d'amélioration clinique malgré l'utilisation à dose efficace de deux classes d'antidépresseurs, des patients ayant présenté une bonne évolution clinique sous traitement.

Pour chacun de ces groupes (pharmaco-résistant/pharmaco-sensible), nous avons recherché s'il existait une différence significative en ce qui concernait :

- L'âge du patient (variable quantitative exprimée en année). Nous avons pour cela réalisé une analyse univariée en utilisant un T-test afin de comparer la moyenne et l'écart-type dans chaque groupe avec un seuil de significativité fixé à 5% ( $p = 0,05$ ).
  
- Le sexe du patient, les éventuels antécédents de trouble de l'humeur avant 50 ans et la présence et la sévérité des hypersignaux FLAIR de la substance blanche périventriculaire et profonde classée selon l'échelle de Fazekas (variables qualitatives discrètes décrites en termes de fréquence et de pourcentage). Nous avons pour cela réalisé des tests de proportions avec correction de continuité avec un seuil de significativité fixé à 5% ( $p = 0,05$ ).
  
- Le volume des zones classiquement impliqués dans la physiopathologie de la dépression : cortex préfrontal, cortex orbitofrontal, gyrus cingulaire, cortex insulaire, hippocampe, amygdale, thalamus, striatum, cortex temporal et cortex pariétal (exprimé en pourcentage du volume cérébral total) et le CBF moyen dans ces mêmes zones (variable quantitative exprimée en mL/100g/min). Nous avons comparé les moyennes et les écart-types dans chaque groupe en utilisant une analyse de la variance ANOVA avec un seuil de significativité fixé à 5% ( $p = 0,05$ ), en prenant l'âge comme variable de non-intérêt afin de tenir compte de l'association retrouvée entre âge et résistance lors de nos premières analyses.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.2.3.

# Résultats

## 1 Données démographiques et cliniques

36 patients ont été inclus pour cette étude, parmi lesquels 47,2% étaient de sexe masculin et 52,8% de sexe féminin. La moyenne d'âge des patients inclus était de 67 ans, avec un âge minimal de 50 ans et un âge maximal de 84 ans. Parmi ces patients, un antécédent de trouble de l'humeur avant 50 ans était retrouvé dans 25% des cas, soit chez 9 patients. Les patients présentaient un épisode dépressif caractérisé d'une gravité modérée à sévère, et de caractéristiques variées :

- Dépression à caractéristiques mélancoliques (27,8% des patients)
- Dépression avec éléments psychotiques (19,4% des patients)
- Dépression avec éléments de mixité (16,7% des patients)
- Catatonie (13,9% des patients)

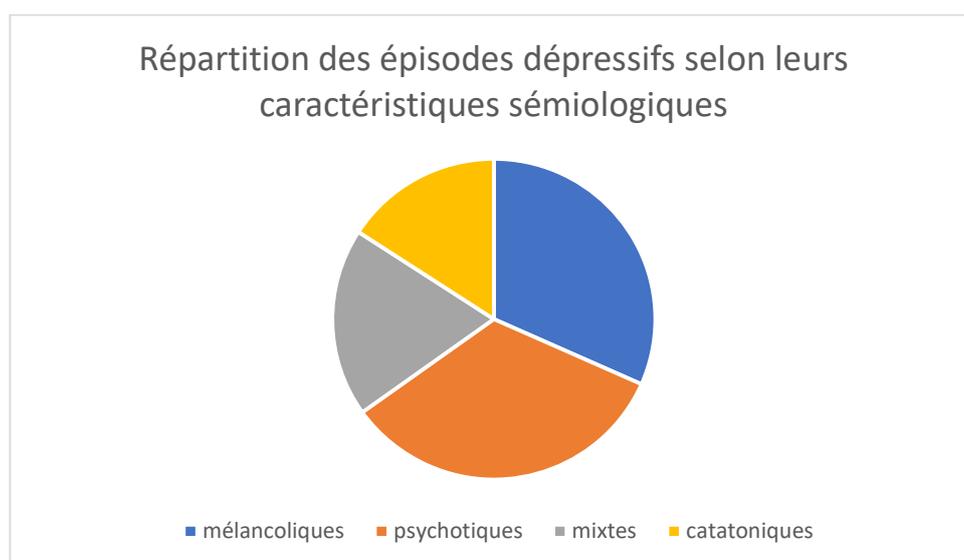


Figure 7. Répartition des caractéristiques sémiologiques des épisodes dépressifs caractérisés étudiés

Bien que le MMSE moyen de notre population soit considéré comme normal (moyenne de 27,2), plus d'un tiers des patients présentaient des troubles cognitifs avec un MMSE inférieur à 27 (13 patients soit 36,1% de l'effectif total).

Enfin, tandis que la prise en charge psychiatrique et l'instauration d'un traitement pharmacologique a permis une rémission des symptômes chez la moitié des patients, 18 patients ont présenté une résistance au traitement malgré l'instauration de deux classes d'antidépresseurs à posologie adaptée.

*Table 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée.*

<b>Données démographiques</b>		
Age (en années)	Moyenne +/- écart-type	67 +/- 8
Sexe masculin	n (%)	17 (47.2)
Antécédents de troubles de l'humeur avant 50 ans	n (%)	9 (25)
<b>Caractéristiques sémiologiques de l'épisode dépressif</b>		
Caractéristiques mélancoliques	n (%)	12 (27.8)
Caractéristiques psychotiques	n (%)	7 (19.4)
Caractéristiques mixtes	n (%)	6 (16.7)
Catatonie	n (%)	4 (13.9)

<b>Sévérité de l'épisode dépressif</b>		
Léger	n (%)	5 (13.9)
Modéré	n (%)	11 (30.6)
Sévère	n (%)	20 (55.6)
<b>Evaluation cognitive</b>		
MMSE	Moyenne +/- écart-type	27.2 +/- 4.2
Troubles cognitifs (MMSE <27)	n (%)	13 (36.1)
<b>Evolution clinique</b>		
Résistance	n (%)	18 (50)

## **2 Données radiologiques**

### **2.1 Interprétation par le neuroradiologue**

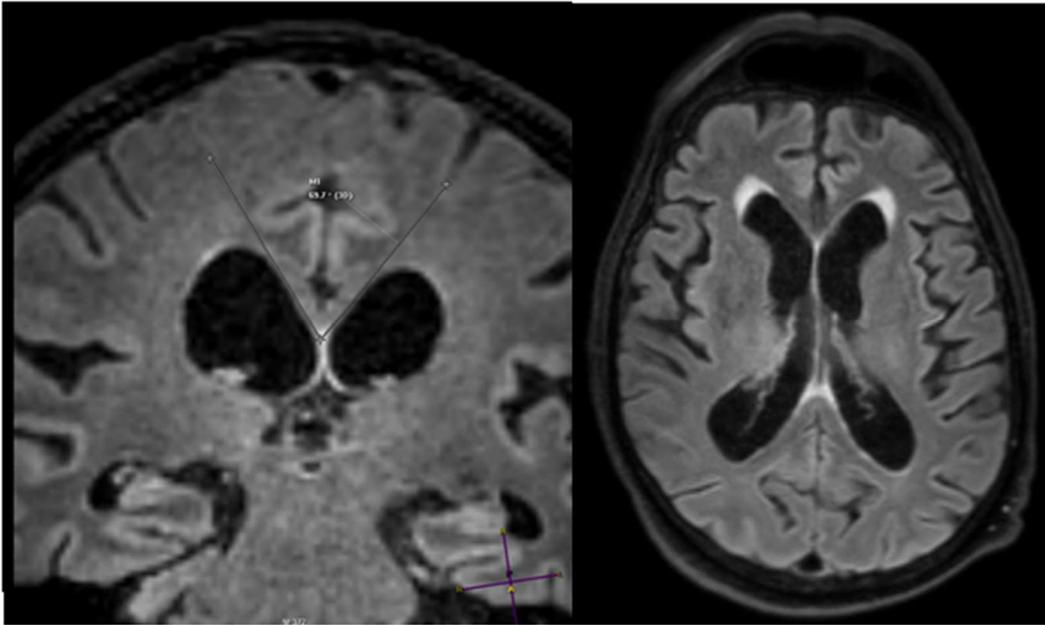
La lecture des images IRM par le neuroradiologue a permis de mettre en évidence des diagnostics différentiels et/ou aggravants justifiant une modification thérapeutique chez 6 patients. Un incidentalome hypophysaire a également été découvert et a bénéficié d'une prise en charge spécifique.

### 2.1.1 Hydrocéphalie chronique de l'adulte

Un patient âgé de 72 ans a été hospitalisé pour un épisode dépressif sévère avec syndrome catatonique. Il présentait à l'examen clinique initial un ralentissement psychomoteur important, un mutisme quasi-total et une flexibilité cireuse des membres. Un traitement par sismothérapie a été entrepris, permettant une levée progressive du syndrome catatonique. L'examen clinique retrouvait alors une tristesse profonde de l'humeur, associée à des troubles cognitifs au premier plan, à type de troubles mnésiques et de désorientation temporo-spatiale, mais également des troubles de la marche et une incontinence urinaire et fécale.

Dans le cadre de son hospitalisation, une IRM encéphalique a été réalisée. La lecture initiale par le neuroradiologue a mis en évidence un certain nombre d'anomalies :

- Un élargissement diffus du système ventriculaire
- Un aspect raréfié des sillons des convexités pariétales
- Un angle calleux fermé, mesuré à 70°
- Des hypersignaux FLAIR paraventriculaires témoignant d'une résorption transépendymaire du liquide cérébro-spinal
- Une absence d'obstacle sur les voies d'écoulement du liquide cérébro-spinal

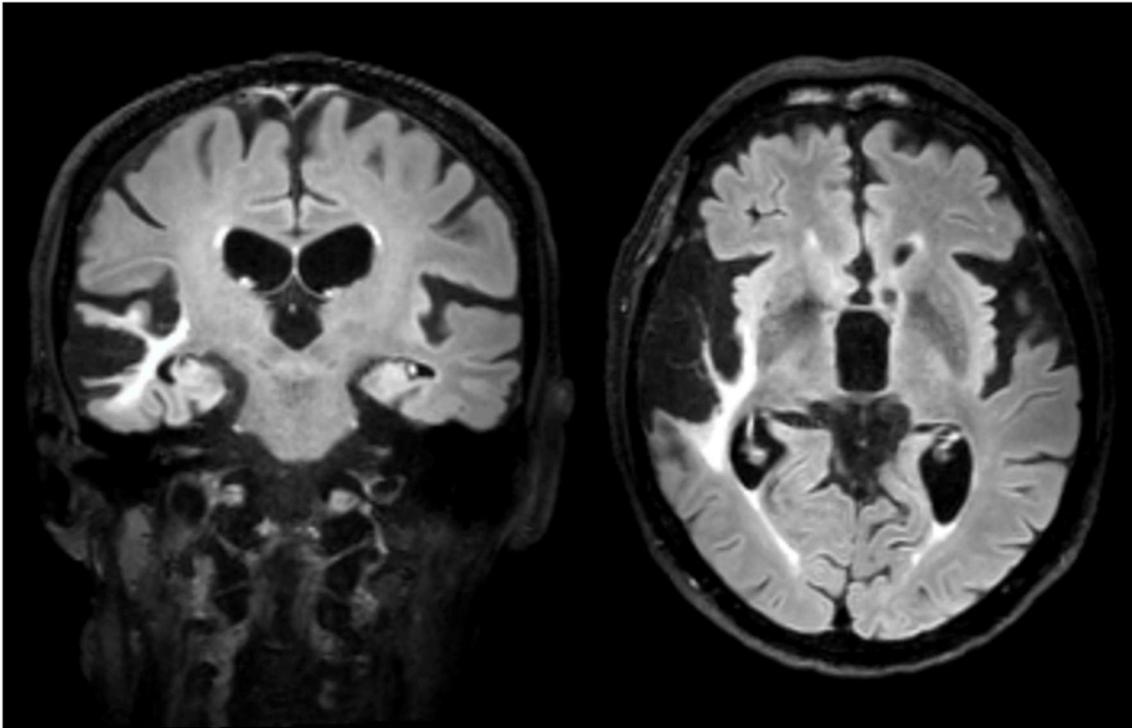


*Figure 8. Séquences FLAIR dans les plans axial et coronales montrant les caractéristiques sémiologiques d'une hydrocéphalie chronique de l'adulte*

Le diagnostic d'hydrocéphalie chronique de l'adulte a alors été suggéré. Des ponctions lombaires déplétives ont été pratiquées en adjonction au traitement anti-dépresseur et à la sismothérapie, permettant une levée progressive des troubles de la marche et des troubles cognitifs et une amélioration partielle de l'humeur.

### **2.1.2 Lésions ischémiques cérébrales**

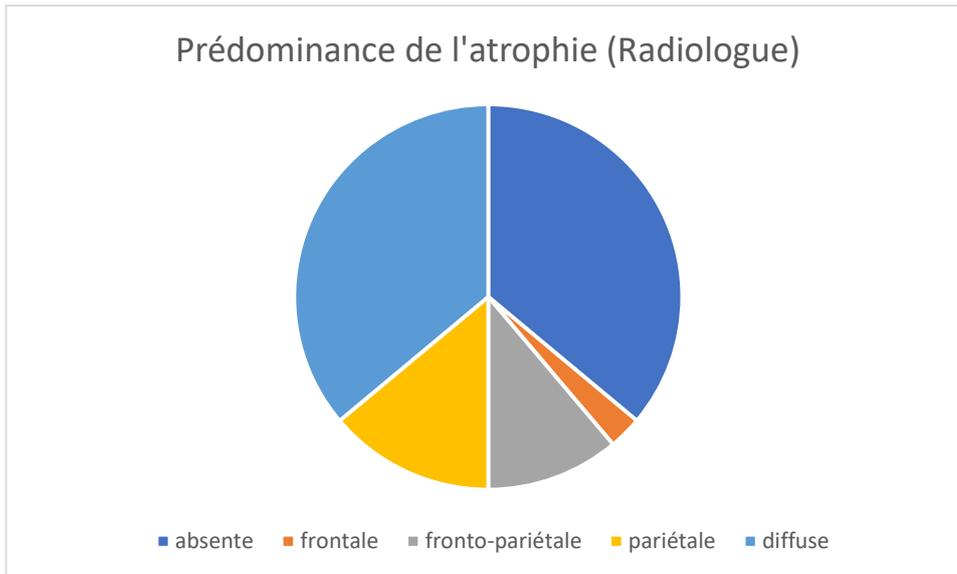
Cinq autres patients présentaient des lésions ischémiques séquellaires non connues, se présentant sous la forme d'une atrophie localisée à un territoire vasculaire, avec gliose périphérique en hypersignal FLAIR. Un traitement par anti-agrégant plaquettaire en prévention d'une récurrence a été introduit chez ces patients.



*Figure 9. Séquences FLAIR dans les plans axial et coronales montrant les caractéristiques sémiologiques d'une séquelle ischémique temporo-insulaire droite*

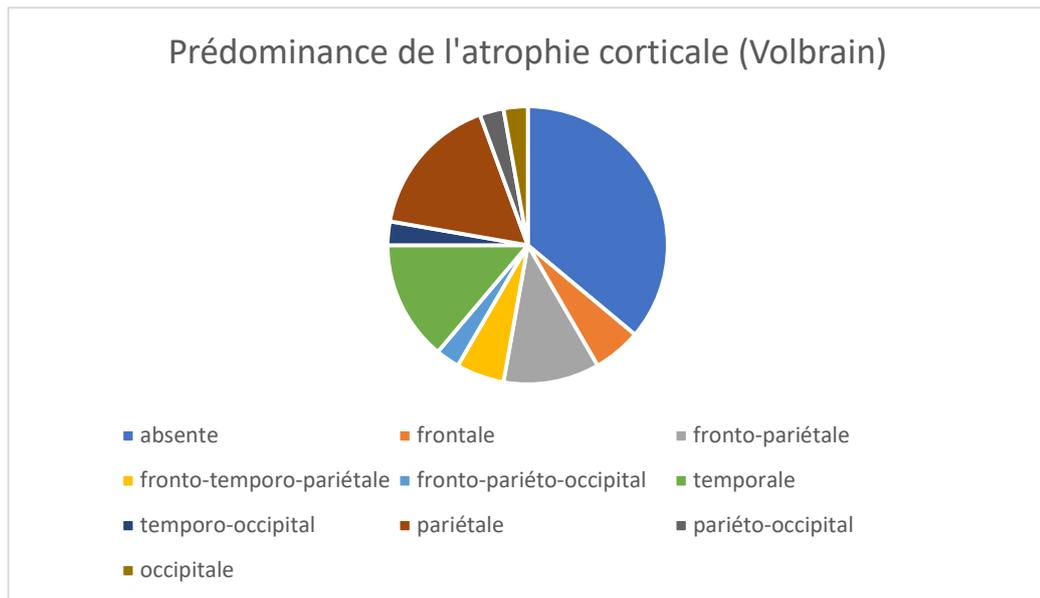
## **2.2 Etude de la trophicité cérébrale**

Une atrophie corticale a été décrite par le neuroradiologue pour 23 patients. Celle-ci était estimée diffuse pour 13 patients, à prédominance frontale pour 1 patient, à prédominance fronto-pariétale pour 4 patients et à prédominance pariétale pour 5 patients, sans argument en faveur d'une pathologie neurodégénérative.



**Figure 10. Prédominance lobaire de l'atrophie corticale (Radiologue seul)**

Les rapports Volbrain mettaient quant à eux en évidence une atrophie corticale pour 23 patients également, avec des patterns très variés : prédominance frontale pour 2 patients, prédominance fronto-pariétale pour 4 patients, prédominance fronto-temporo-pariétale pour 2 patients, prédominance fronto-pariéto-occipitale pour 1 patient, prédominance temporale pour 5 patients, prédominance temporo-occipitale pour 1 patient, prédominance pariétale pour 6 patients, prédominance pariéto-occipitale pour 1 patient et prédominance occipitale pour 1 patient, sans arguments pour une pathologie neurodégénérative. Ces données sont disponibles dans l'annexe 1.



*Figure 11. Prédominance lobaire de l'atrophie corticale (Volbrain)*

### 2.3 Etude de la perfusion cérébrale

La majorité des patients présentaient des hétérogénéités de perfusion cérébrale (34 patients sur les 36 étudiés), dont le pattern s'est avéré très varié d'un patient à l'autre. Les CBF par lobe sont disponibles en annexe 2. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de pattern évocateur de pathologie neurodégénérative au sein de notre population.

Quinze patients ont eu un TEP-scanner au 18-FDG complémentaire. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les patterns d'hypoperfusion cérébrale mesurés en ASL et les patterns d'hypométabolisme cérébral mesurés en TEP-scanner (tableau 2).

**Table 2. Perfusion mesurée en ASL et métabolisme mesuré en TEP-scanner par patient.**

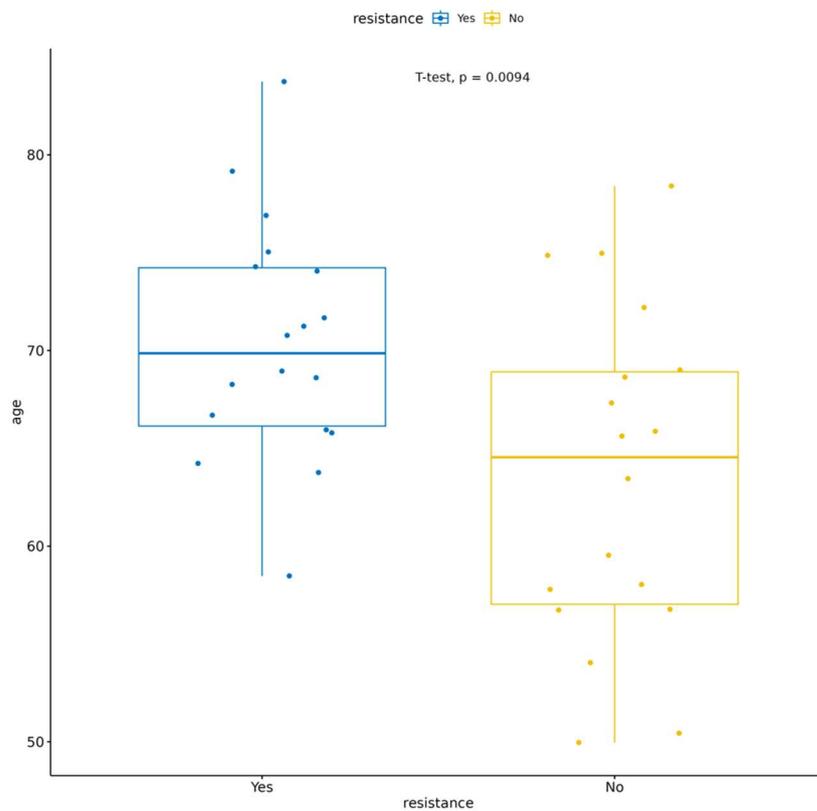
<b>Patient</b>	<b>Zones d'hypoperfusion</b>	<b>Zones d'hypométabolisme glucidique</b>
1	<i>Temporal bilatéral Occipital gauche</i>	<i>Absence</i>
2	<i>Frontal gauche Pariéto-occipital bilatéral</i>	<i>Frontal bilatéral</i>
5	<i>Occipital gauche Insulaire droit</i>	<i>Fronto-pariétal bilatéral</i>
7	<i>Pariétal droit Occipital bilatéral</i>	<i>Temporo-pariéto-occipital gauche</i>
14	<i>Hémisphérique droit</i>	<i>Absence</i>
15	<i>Frontal droit</i>	<i>Absence</i>
16	<i>Temporo-occipital gauche</i>	<i>Fronto-pariéto-occipital bilatéral prédominant à gauche</i>
22	<i>Occipital droit</i>	<i>Frontal bilatéral</i>
23	<i>Temporo-occipital droit</i>	<i>Absence</i>
27	<i>Temporo-occipital gauche Insulaire droit</i>	<i>Pariéto-occipital bilatéral prédominant à gauche</i>
28	<i>Insulo-occipital gauche</i>	<i>Diffus prédominant à gauche</i>
31	<i>Insulaire gauche</i>	<i>Fronto-temporal bilatéral</i>
32	<i>Temporo-pariéto-occipital droit</i>	<i>Frontal bilatéral</i>
34	<i>Occipital bilatéral</i>	<i>Frontal bilatéral</i>
36	<i>Temporal droit Occipital bilatéral</i>	<i>Absence</i>

### **3 Facteurs associés à une résistance au traitement**

#### **3.1 Facteurs démographiques et cliniques**

La résistance au traitement apparait fortement corrélée à l'âge. Les patients répondant au traitement avaient ainsi 60 ans en moyenne tandis que les patients présentant une résistance à ce même traitement avaient en moyenne 70 ans ( $p =$

0,0094). Il n'y avait en revanche pas de différence en fonction du sexe ( $p = 0,181$ ) ou de la présence d'antécédents psychiatriques avant 50 ans ( $p = 1$ ).



**Figure 12. Âges des patients selon le groupe**

Les patients pharmaco-résistants présentaient également d'avantage de troubles cognitifs comparativement aux patients ayant eu une évolution favorable sous traitement ( $p = 0,037$ ).

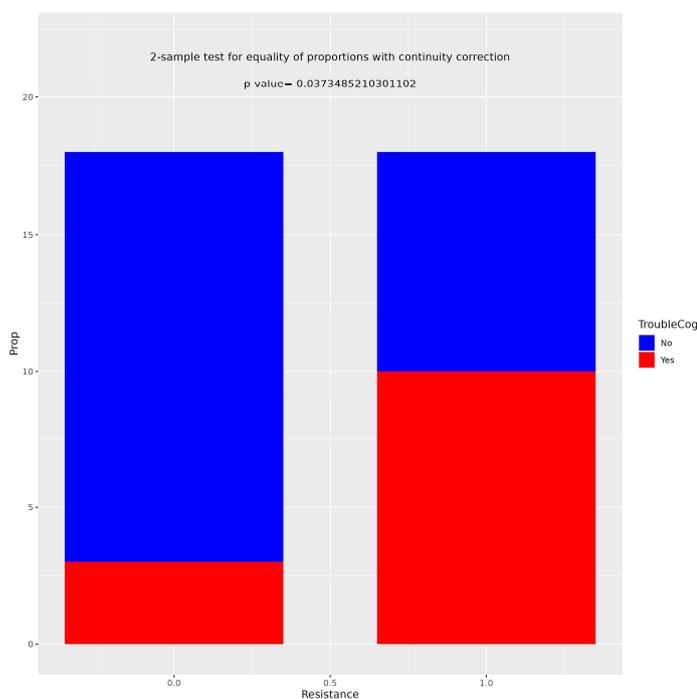


Figure 13. Prévalence des troubles cognitifs selon le groupe

Table 3. Comparaison des facteurs démographiques et cliniques entre les 2 groupes de patients.

		Résistance	Réponse	p
Patients	n	18	18	
Sexe masculin	n (%)	6 (33)	11 (61)	0.182
Age	Moyenne +/- écart type	70.4 +/- 6	59.9 +/- 9	<b>0.009</b>
Troubles cognitifs (MMSE <27)	n (%)	10 (55.6)	3 (16.7)	<b>0.037</b>
Antécédents de troubles de l'humeur avant 50 ans	n (%)	4 (22.2)	5 (27.8)	1

### 3.2 Facteurs radiologiques

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre patients pharmaco-résistants et pharmaco-sensibles en termes d'anomalies de signal FLAIR visibles en IRM, la leucopathie vasculaire périventriculaire semble avoir tendance à être plus marquée chez le patient pharmaco-résistant ( $p=0,064$ ).

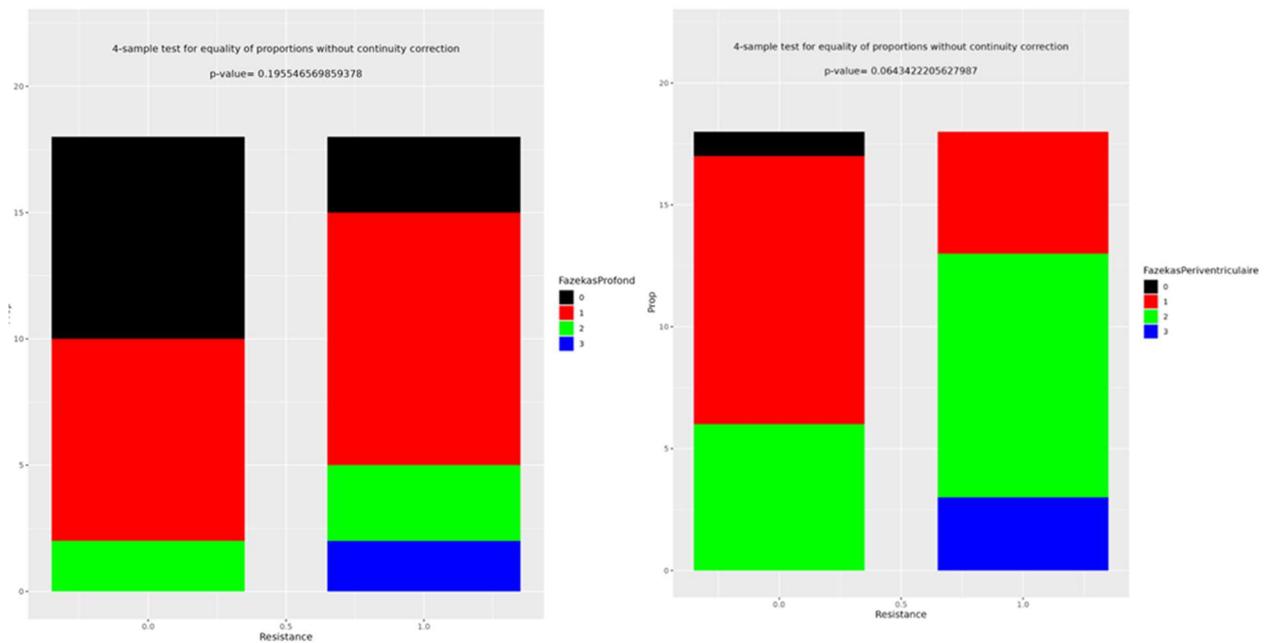
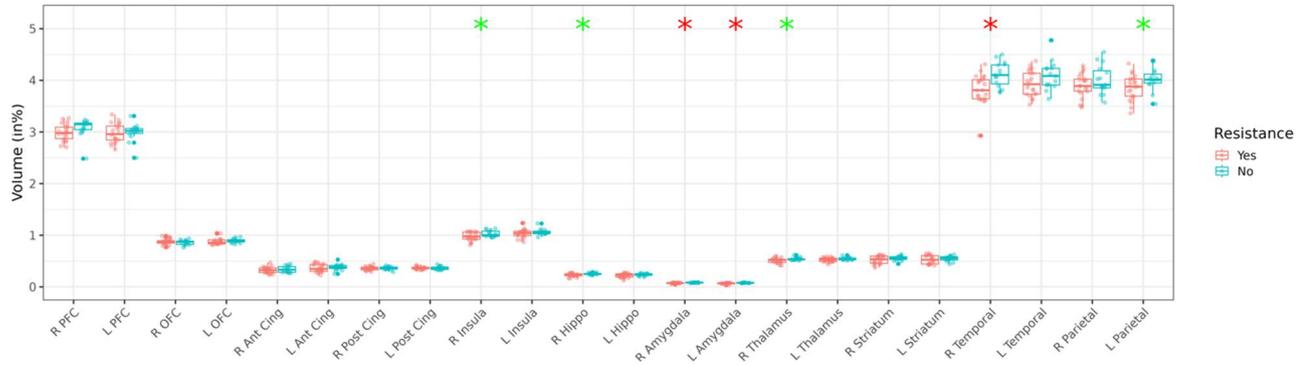


Figure 14. Prévalence et sévérité des hypersignaux FLAIR de la substance blanche périventriculaire et profonde selon le groupe

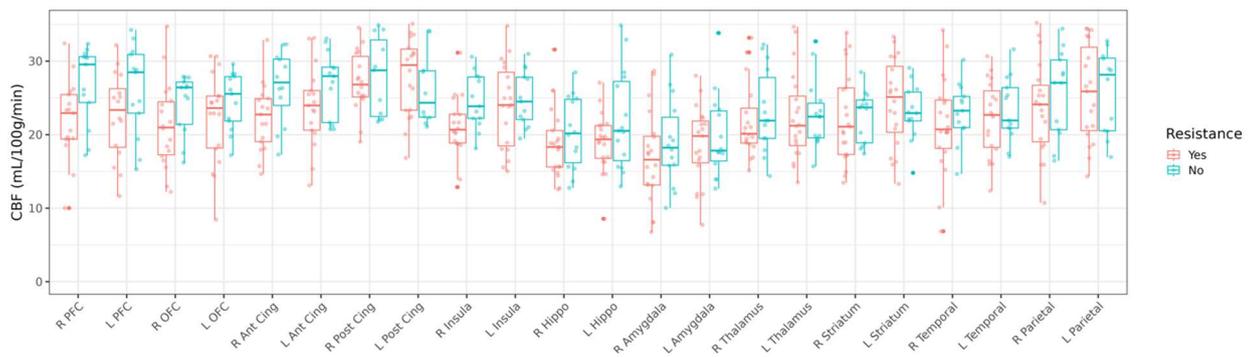
La comparaison des volumes des régions clés impliquées dans la physiopathologie des troubles dépressifs a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les patients pharmaco-sensibles et les patients pharmaco-résistants. Ainsi, la résistance au traitement est associée à des volumes diminués au niveau de l'insula, de l'hippocampe, de l'amygdale, du thalamus, du lobe temporal et du lobe pariétal. Après correction par l'âge, il persiste une différence de

volume entre les groupes au niveau des amygdales de manière bilatérale et du lobe temporal droit.



**Figure 15. Volumes des structures cérébrales selon le groupe, exprimées en pourcentage de volume cérébral total.**

Les séquences ASL ne nous ont pas permis de mettre en évidence de différence significative de perfusion cérébrale dans ces mêmes zones d'intérêt entre les deux groupes de patients.



**Figure 16. CBF selon le groupe**

# Discussion

## 1 Apport de l'IRM multiparamétrique dans le diagnostic différentiel

Notre analyse s'est ainsi concentrée sur l'étude des images IRM de 36 patients âgés de 50 à 84 ans, hospitalisés pour un épisode dépressif caractérisé. L'IRM a conduit à une modification thérapeutique chez 6 d'entre eux. 5 ont reçu un diagnostic d'accident ischémique cérébral conduisant à l'instauration d'un traitement anti-agrégant en prévention d'une récurrence. Le sixième d'entre eux s'est vu posé le diagnostic d'hydrocéphalie chronique de l'adulte et a ainsi pu bénéficier de ponctions lombaires déplétives, conduisant à l'amélioration partielle de sa symptomatologie clinique. Ceci réaffirme l'intérêt de la réalisation d'une IRM encéphalique dans cette indication, en particulier chez le patient âgé, davantage exposé à des diagnostics différentiels et à des affections concomitantes que le patient plus jeune.

L'utilisation de l'outil de volumétrie Volbrain a permis de mettre en évidence des patterns d'atrophie variés du cortex cérébral. L'outil volumétrique a permis une description plus précise de ces patterns comparativement au radiologue seul. Cependant, aucune de ces modifications ne correspondait à un pattern rencontré classiquement dans une pathologie neurodégénérative et cela n'a donc pas conduit à des diagnostics différentiels. De plus, il faut noter que l'outil ne fait pas la différence entre une atrophie liée à un processus neurodégénératif d'une atrophie secondaire à

un autre processus (ischémique notamment). Bien que pouvant représenter une aide pour le radiologue, il ne peut donc en aucun cas s'y substituer.

Les séquences ASL ont également montré des hypoperfusions variées au sein de notre population. Cependant, parmi les 15 patients ayant bénéficié d'une imagerie complémentaire par TEP-scanner au 18-FDG, nous n'avons pas retrouvé de correspondance entre hypoperfusion en ASL et hypométabolisme en TEP-scanner, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées à ce constat, notamment le faible nombre de patients ayant eu un TEP-scanner au sein de notre population. Par ailleurs, TEP-scanners et IRM n'étaient pas réalisés dans les mêmes délais, et plusieurs mois séparaient parfois ces deux examens, tandis que dans cet intervalle, le patient a pu recevoir des traitements pharmacologiques et parfois des séances d'électro-convulsivothérapie, ce qui peut entraîner des modifications tant au niveau de la perfusion que du métabolisme cérébral.

## **2 Apport de l'IRM multiparamétrique dans le bilan pronostique**

Notre étude a retrouvé une forte corrélation entre âge et résistance au traitement. Ceci va dans le sens de ce qui est décrit dans la littérature. En effet, le vieillissement est associé d'une part à davantage de comorbidités et de traitements concomitants et s'accompagne d'autre part de modifications métaboliques à l'origine de changements dans la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des

traitements médicamenteux. Tout ceci concourt à faire du traitement pharmacologique du patient âgé souffrant de troubles dépressifs un véritable défi.

Nous avons trouvé une tendance à l'association entre anomalies de signal FLAIR dans la substance blanche périventriculaire et absence de réponse au traitement. Cette association est également retrouvée dans plusieurs études (122). Cependant, le faible nombre de patients de notre analyse ne nous permet pas de conclure quant à la significativité de cette association.

Nous avons également mis en évidence une association significative entre atrophie amygdalienne, atrophie temporale et pharmacorésistance, indépendamment des modifications liées à l'âge seul. L'amygdale fait partie intégrante du système limbique et est impliquée dans le traitement des émotions (en particulier de l'anxiété), dans la mémoire émotionnelle, dans la régulation du comportement social, dans la réponse au stress et dans la prise de décision émotionnelle. Le lobe temporal, en particulier ses structures internes, joue également un rôle essentiel dans la régulation des émotions. Bien que certaines études aient montré une association entre atrophie hippocampique et résistance au traitement anti-dépresseur pharmacologique (122), nous ne retrouvons pas cette association chez nos patients après correction par l'âge.

Enfin, nous ne retrouvons pas de différence significative en termes de perfusion cérébrale (CBF) mesurée par ASL entre les patients répondant au traitement et ceux ne présentant pas de réponse. Au-delà de la limitation liée au faible nombre de patients susmentionnée, il est à noter que les modifications de CBF rencontrées dans les

pathologies psychiatriques sont réputées pour être de faible magnitude. Or, nous cherchons à étudier des modifications perfusionnelles subtiles, sur des structures parfois elles-mêmes de petite taille. Il est difficile de s'affranchir des limites intrinsèques liées à la technique. En effet, cette séquence présente l'inconvénient d'avoir un faible ratio signal/bruit, lié au fait que la microvascularisation ne représente que 1 à 2% du volume tissulaire étudié, et une faible résolution spatiale (123). Cette technique bénéficiera sans doute grandement de l'essor des IRM à haut champ, notamment de l'IRM à 7 Tesla.

### **3 Vers un diagnostic positif ?**

Comme nous l'avons vu, la place de l'IRM dans le bilan des troubles dépressifs du patient âgé se limite pour le moment à la recherche de diagnostic différentiel. Or, avec le développement de techniques d'imagerie avancées, et l'émergence d'IRM à haut champ magnétique, il devient possible d'analyser des structures de plus en plus petites et des modifications de magnitude de plus en plus faible (123). A l'avenir, il deviendra donc probablement possible d'identifier des marqueurs diagnostiques spécifiques à la dépression du patient âgé, en comparant les données IRM de ces patients à celles de patients âgés considérés comme sains. Plusieurs projets innovants vont d'ailleurs dans ce sens. C'est le cas notamment de l'Association pour la Recherche en Imagerie Avancée en Neurosciences et Santé Mentale (ARIANES) qui promeut la recherche fondamentale et clinique en neurosciences dans la région des Hauts-de-France et dont l'un des principaux objectifs est l'identification de nouveaux

biomarqueurs des pathologies neurologiques et mentales en s'appuyant sur l'imagerie par résonance magnétique à 7 Tesla (124).

# Conclusion

Notre étude menée sur une cohorte de patients de plus de 50 ans ayant présenté un épisode dépressif caractérisé réaffirme l'importance primordiale de l'IRM dans cette indication, chez ces patients particulièrement à risque de diagnostic différentiel. L'adjonction de techniques avancées, en particulier des outils d'étude volumétrique permet d'apporter des arguments supplémentaires. Enfin, en plus du rôle décisif joué dans le cadre de la recherche de diagnostic différentiel, l'IRM multiparamétrique nous a permis d'identifier des facteurs associés à une résistance au traitement chez ces patients, à s'avoir une atrophie amygdalienne et temporale.

# Références

1. Collège national des universitaires en psychiatrie. Trouble dépressif de l'adolescent et de l'adulte. In: Référentiel de psychiatrie. pufr. Tours; 2014. p. 188-99.
2. Collège national des universitaires en psychiatrie. Troubles psychiques du sujet âgé. In: Référentiel de psychiatrie. pufr. Tours; 2014. p. 126-44.
3. Sekhon S, Patel J, Sapra A. Late Onset Depression. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551507/>
4. Kok RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 23 mai 2017;317(20):2114-22.
5. Haute Autorité de Santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours. 2017 oct.
6. Kuo CY, Lin CH, Lane HY. Molecular Basis of Late-Life Depression. *Int J Mol Sci*. 10 juill 2021;22(14):7421.
7. Disabato BM, Sheline YI. Biological basis of late life depression. *Curr Psychiatry Rep*. août 2012;14(4):273-9.
8. Jellinger KA. Organic bases of late-life depression: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)*. juill 2013;120(7):1109-25.
9. Saberi A, Mohammadi E, Zarei M, Eickhoff SB, Tahmasian M. Structural and functional neuroimaging of late-life depression: a coordinate-based meta-analysis. *Brain Imaging Behav*. févr 2022;16(1):518-31.
10. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol*. juill 2012;98(1):99-143.
11. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, Shin MG, et al. Longitudinal associations between glucocorticoid receptor methylation and late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 juin 2018;84(Pt A):56-62.
12. Tsang RSM, Mather KA, Sachdev PS, Reppermund S. Systematic review and meta-analysis of genetic studies of late-life depression. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2017;75:129-39.
13. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2017;74(7):729-39.
14. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. sept 2013;18(9):963-74.
15. Gandelman JA, Albert K, Boyd BD, Park JW, Riddle M, Woodward ND, et al. Intrinsic Functional Network Connectivity Is Associated With Clinical Symptoms and Cognition in Late-Life Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. févr 2019;4(2):160-70.

16. Tadayonnejad R, Ajilore O. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* mars 2014;27(1):5-12.
17. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 1 oct 2007;37(4):1083-90; discussion 1097-1099.
18. Kim YK, Han KM. Neural substrates for late-life depression: A selective review of structural neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 10 janv 2021;104:110010.
19. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, Butters MA, Diniz BS, Jaiswal MK, et al. Vascular depression consensus report - a critical update. *BMC Med.* 3 nov 2016;14(1):161.
20. Feng C, Fang M, Xu Y, Hua T, Liu XY. Microbleeds in late-life depression: comparison of early- and late-onset depression. *Biomed Res Int.* 2014;2014:682092.
21. Liebetrau M, Steen B, Skoog I. Depression as a risk factor for the incidence of first-ever stroke in 85-year-olds. *Stroke.* juill 2008;39(7):1960-5.
22. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet.* 4 juin 2005;365(9475):1961-70.
23. Chachamovich E, Fleck M, Laidlaw K, Power M. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist.* oct 2008;48(5):593-602.
24. Holma KM, Holma IAK, Melartin TK, Rytsälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry.* févr 2008;69(2):196-205.
25. Dew MA, Reynolds CF, Houck PR, Hall M, Buysse DJ, Frank E, et al. Temporal profiles of the course of depression during treatment. Predictors of pathways toward recovery in the elderly. *Arch Gen Psychiatry.* nov 1997;54(11):1016-24.
26. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci.* janv 2018;47:1-5.
27. Hall CA, Reynolds-lii CF. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. *Maturitas.* oct 2014;79(2):147-52.
28. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry.* déc 2001;35(6):776-81.
29. Wiels WA, Wittens MMJ, Zeeuws D, Baeken C, Engelborghs S. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to AD: Relation With Disease Stage and Cognitive Deficits. *Front Psychiatry.* 2021;12:707580.
30. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Šaltytė Benth J, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* janv 2018;30(1):103-13.
31. Orhan M, Schouws S, van Oppen P, Stek M, Naarding P, Rhebergen D, et al. Cognitive functioning in late life affective disorders: Comparing older adults with bipolar disorder, late life depression and healthy controls. *J Affect Disord.* 1 janv 2023;320:468-73.

32. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. févr 2010;18(2):98-116.
33. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):265-75.
34. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with « reversible dementia »: a controlled study. *Am J Psychiatry*. nov 1993;150(11):1693-9.
35. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. mai 2006;14(5):419-27.
36. 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*. mai 2006;63(5):530-8.
37. Stafford J, Chung WT, Sommerlad A, Kirkbride JB, Howard R. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 11 avr 2022;37(5).
38. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 1 juin 2020;143(6):1632-50.
39. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. mai 2004;184:386-92.
40. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. sept 2001;16(9):606-13.
41. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Which version of the geriatric depression scale is most useful in medical settings and nursing homes? Diagnostic validity meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. déc 2010;18(12):1066-77.
42. Pocklington C, Gilbody S, Manea L, McMillan D. The diagnostic accuracy of brief versions of the Geriatric Depression Scale: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. août 2016;31(8):837-57.
43. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. janv 2009;43(4):411-31.
44. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med*. 25 sept 2014;371(13):1228-36.
45. Wattjes MP. Structural MRI. *Int Psychogeriatr*. sept 2011;23 Suppl 2:S13-24.
46. Jones BF, Barnes J, Uylings HBM, Fox NC, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cereb Cortex*. déc 2006;16(12):1701-8.
47. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*. mars 2007;130(Pt 3):720-30.

48. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* août 2007;6(8):734-46.
49. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 15 mars 2011;76(11):1006-14.
50. Fujita S, Mori S, Onda K, Hanaoka S, Nomura Y, Nakao T, et al. Characterization of Brain Volume Changes in Aging Individuals With Normal Cognition Using Serial Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Netw Open.* 1 juin 2023;6(6):e2318153.
51. Geerlings MI, Gerritsen L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2017;82(5):339-50.
52. Taylor WD, Macfall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, et al. Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med.* déc 2007;37(12):1763-73.
53. Andreescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, Meltzer CC, et al. Gray matter changes in late life depression--a structural MRI analysis. *Neuropsychopharmacology.* oct 2008;33(11):2566-72.
54. Burke J, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Taylor WD. Amygdala volume in late-life depression: relationship with age of onset. *Am J Geriatr Psychiatry.* sept 2011;19(9):771-6.
55. Chang CC, Yu SC, McQuoid DR, Messer DF, Taylor WD, Singh K, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. *Psychiatry Res.* 30 juill 2011;193(1):1-6.
56. Du M, Liu J, Chen Z, Huang X, Li J, Kuang W, et al. Brain grey matter volume alterations in late-life depression. *J Psychiatry Neurosci.* nov 2014;39(6):397-406.
57. Lehmbeck JT, Brassens S, Braus DF, Weber-Fahr W. Subgenual anterior cingulate cortex alterations in late-onset depression are related to « pessimistic thoughts ». *Am J Geriatr Psychiatry.* mars 2008;16(3):248-9.
58. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* févr 2013;21(2):184-95.
59. Goveas JS, Espeland MA, Hogan P, Dotson V, Tarima S, Coker LH, et al. Depressive symptoms, brain volumes and subclinical cerebrovascular disease in postmenopausal women: the Women's Health Initiative MRI Study. *J Affect Disord.* juill 2011;132(1-2):275-84.
60. Arnone D, Job D, Selvaraj S, Abe O, Amico F, Cheng Y, et al. Computational meta-analysis of statistical parametric maps in major depression. *Hum Brain Mapp.* avr 2016;37(4):1393-404.
61. Du MY, Wu QZ, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang WH, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 10 janv 2012;36(1):11-6.

62. Zhao YJ, Du MY, Huang XQ, Lui S, Chen ZQ, Liu J, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* oct 2014;44(14):2927-37.
63. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* juin 2017;22(6):900-9.
64. Lim HK, Jung WS, Ahn KJ, Won WY, Hahn C, Lee SY, et al. Regional cortical thickness and subcortical volume changes are associated with cognitive impairments in the drug-naive patients with late-onset depression. *Neuropsychopharmacology.* févr 2012;37(3):838-49.
65. Lebedeva A, Borza T, Håberg AK, Idland AV, Dalaker TO, Aarsland D, et al. Neuroanatomical correlates of late-life depression and associated cognitive changes. *Neurobiol Aging.* nov 2015;36(11):3090-9.
66. Sawyer K, Corsentino E, Sachs-Ericsson N, Steffens DC. Depression, hippocampal volume changes, and cognitive decline in a clinical sample of older depressed outpatients and non-depressed controls. *Aging Ment Health.* 2012;16(6):753-62.
67. Marano CM, Workman CI, Lyman CH, Munro CA, Kraut MA, Smith GS. Structural imaging in late-life depression: association with mood and cognitive responses to antidepressant treatment. *Am J Geriatr Psychiatry.* janv 2015;23(1):4-12.
68. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TF, Nugent AC, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* mars 2012;14(2):135-45.
69. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* avr 1999;12(2):128-35.
70. Chow TW, Binns MA, Freedman M, Stuss DT, Ramirez J, Scott CJM, et al. Overlap in frontotemporal atrophy between normal aging and patients with frontotemporal dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008;22(4):327-35.
71. Krudop WA, Dols A, Kerssens CJ, Prins ND, Möller C, Schouws S, et al. Impact of Imaging and Cerebrospinal Fluid Biomarkers on Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Diagnosis within a Late-Onset Frontal Lobe Syndrome Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(1-2):16-26.
72. Vijverberg EGB, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Möller C, Peters A, et al. Diagnostic Accuracy of MRI and Additional [18F]FDG-PET for Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in Patients with Late Onset Behavioral Changes. *J Alzheimers Dis.* 30 juin 2016;53(4):1287-97.
73. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol.* juill 2017;13(7):406-19.
74. Whitwell JL, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Baker MC, et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol.* mai 2015;22(5):745-52.

75. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Hobara T, Higuchi N, Higuchi F, et al. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. *J Affect Disord.* 1 nov 2016;204:112-9.
76. Johnson AD, McQuoid DR, Steffens DC, Payne ME, Beyer JL, Taylor WD. Effects of stressful life events on cerebral white matter hyperintensity progression. *Int J Geriatr Psychiatry.* déc 2017;32(12):e10-7.
77. Vasudev A, Saxby BK, O'Brien JT, Colloby SJ, Firbank MJ, Brooker H, et al. Relationship between cognition, magnetic resonance white matter hyperintensities, and cardiovascular autonomic changes in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* août 2012;20(8):691-9.
78. Godin O, Dufouil C, Maillard P, Delcroix N, Mazoyer B, Crivello F, et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2008;63(7):663-9.
79. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Baudois S, Weber K, Hofer F, et al. Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *J Neurol Sci.* 15 déc 2010;299(1-2):19-23.
80. Park JH, Lee SB, Lee JJ, Yoon JC, Han JW, Kim TH, et al. Epidemiology of MRI-defined vascular depression: A longitudinal, community-based study in Korean elders. *J Affect Disord.* 15 juill 2015;180:200-6.
81. Madsen K, Hasselbalch BJ, Frederiksen KS, Haahr ME, Gade A, Law I, et al. Lack of association between prior depressive episodes and cerebral [11C]PiB binding. *Neurobiol Aging.* oct 2012;33(10):2334-42.
82. Tupler LA, Krishnan KRR, McDonald WM, Dombek CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosom Res.* août 2002;53(2):665-76.
83. Köhler S, Thomas AJ, Barnett NA, O'Brien JT. The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol Med.* avr 2010;40(4):591-602.
84. Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, Mintun MA, Barch DM, Epstein AA, et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry.* avr 2008;165(4):524-32.
85. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* oct 2007;130(Pt 10):2616-35.
86. Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M, Campbell A, Wu JS. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC Neurol.* 12 août 2009;9:41.
87. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* janv 2010;9(1):119-28.
88. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med.* janv 1992;23(1):37-45.

89. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 janv 1992;89(1):212-6.
90. Roberts DA, Detre JA, Bolinger L, Insko EK, Leigh JS. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 janv 1994;91(1):33-7.
91. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology*. nov 2016;281(2):337-56.
92. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. janv 2015;73(1):102-16.
93. Parkes LM, Rashid W, Chard DT, Tofts PS. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med*. avr 2004;51(4):736-43.
94. Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. janv 1997;17(1):64-72.
95. Aubert A, Costalat R. A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging. *Neuroimage*. nov 2002;17(3):1162-81.
96. Yoshiura T, Hiwatashi A, Noguchi T, Yamashita K, Ohyagi Y, Monji A, et al. Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. déc 2009;19(12):2819-25.
97. Yoshiura T, Hiwatashi A, Yamashita K, Ohyagi Y, Monji A, Takayama Y, et al. Simultaneous measurement of arterial transit time, arterial blood volume, and cerebral blood flow using arterial spin-labeling in patients with Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 2009;30(7):1388-93.
98. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*. mars 2009;250(3):856-66.
99. Binnewijzend MAA, Kuijter JPA, Benedictus MR, van der Flier WM, Wink AM, Wattjes MP, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology*. avr 2013;267(1):221-30.
100. Wolk DA, Detre JA. Arterial spin labeling MRI: an emerging biomarker for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurol*. août 2012;25(4):421-8.
101. Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology*. 10 oct 2006;67(7):1215-20.

102. Chen Y, Wolk DA, Reddin JS, Korczykowski M, Martinez PM, Musiek ES, et al. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology*. 29 nov 2011;77(22):1977-85.
103. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez PM, Reddin JS, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. janv 2012;8(1):51-9.
104. Xekardaki A, Rodriguez C, Montandon ML, Toma S, Tombeur E, Herrmann FR, et al. Arterial spin labeling may contribute to the prediction of cognitive deterioration in healthy elderly individuals. *Radiology*. févr 2015;274(2):490-9.
105. Chao LL, Buckley ST, Kornak J, Schuff N, Madison C, Yaffe K, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):19-27.
106. Verfaillie SCJ, Adriaanse SM, Binnewijzend MAA, Benedictus MR, Ossenkoppele R, Wattjes MP, et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: two sides of the same coin? *Eur Radiol*. oct 2015;25(10):3050-9.
107. Biagi L, Abbruzzese A, Bianchi MC, Alsop DC, Del Guerra A, Tosetti M. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. avr 2007;25(4):696-702.
108. Rusinek H, Brys M, Glodzik L, Switalski R, Tsui WH, Haas F, et al. Hippocampal blood flow in normal aging measured with arterial spin labeling at 3T. *Magn Reson Med*. janv 2011;65(1):128-37.
109. Lee C, Lopez OL, Becker JT, Raji C, Dai W, Kuller LH, et al. Imaging cerebral blood flow in the cognitively normal aging brain with arterial spin labeling: implications for imaging of neurodegenerative disease. *J Neuroimaging*. oct 2009;19(4):344-52.
110. Colloby SJ, Firbank MJ, He J, Thomas AJ, Vasudev A, Parry SW, et al. Regional cerebral blood flow in late-life depression: arterial spin labelling magnetic resonance study. *Br J Psychiatry*. févr 2012;200(2):150-5.
111. Orosz A, Jann K, Federspiel A, Horn H, Höfle O, Dierks T, et al. Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression. *Brain Connect*. 2012;2(6):303-10.
112. Duhamel B, Ferré JC, Jannin P, Gauthier JY, Vérin M, Millet B, et al. Chronic and treatment-resistant depression: a study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3Tesla. *Psychiatry Res*. 30 mai 2010;182(2):111-6.
113. Lui S, Parkes LM, Huang X, Zou K, Chan RCK, Yang H, et al. Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology*. mai 2009;251(2):476-84.
114. Ho TC, Wu J, Shin DD, Liu TT, Tapert SF, Yang G, et al. Altered cerebral perfusion in executive, affective, and motor networks during adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. oct 2013;52(10):1076-1091.e2.
115. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. août 1987;149(2):351-6.

116. Stroke-manual. Classification de Fazekas [Internet]. Disponible sur: <https://www.stroke-manual.com/fazekas/>
117. Volbrain [Internet]. Disponible sur: <https://www.volbrain.net/>
118. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics* [Internet]. 2016 [cité 4 août 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2016.00030>
119. Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging*. janv 2010;31(1):192-203.
120. Romero JE, Manjón JV, Tohka J, Coupé P, Robles M. NABS: non-local automatic brain hemisphere segmentation. *Magn Reson Imaging*. mai 2015;33(4):474-84.
121. Coupé P, Manjón JV, Fonov V, Pruessner J, Robles M, Collins DL. Patch-based segmentation using expert priors: application to hippocampus and ventricle segmentation. *Neuroimage*. 15 janv 2011;54(2):940-54.
122. Kim JR, Yoon HM, Jung AY, Cho YA, Seo JJ, Lee JS. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans Cell Histiocytosis. *Sci Rep*. 22 janv 2019;9(1):317.
123. Ivanov D, Gardumi A, Haast RAM, Pfeuffer J, Poser BA, Uludağ K. Comparison of 3T and 7T ASL techniques for concurrent functional perfusion and BOLD studies. *Neuroimage*. 1 août 2017;156:363-76.
124. Imagerie neurosciences [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.arianes.fr/>

# Annexe 1 : trophicité corticale (Volbrain)

Patient	Frontal		Temporal		Pariétal		Occipital		Limbique		Insulaire	
	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche
1	107.9	106.23	60.22	59.18	61.17	59.6	50	52.8	22.38	22.5	14.73	16.39
2	82.76	81.25	49.11	51.2	46.59	46.24	38.15	36.75	19.4	19.07	12.51	14.25
3	88.61	86.45	53.21	52.45	52.04	49.86	38.11	38.67	17.56	21.81	12.79	14.04
4	77.55	76.97	44.68	43.75	46.84	47.29	35.11	34.03	18.15	18.29	11.97	11.64
5	83.12	84.78	50.22	59.3	56.3	52.37	41.18	43	18.77	20.14	11.67	12.55
6	89.97	89.6	54.88	55.72	52.88	54.6	40.29	38.15	19.36	19.19	15.01	15.1
7	88.85	91.27	54.15	54.61	50.12	51.94	43.96	39.49	20.11	19.85	14.05	14.26
8	102.29	100.11	59.18	64.24	64.09	61.43	42.48	41.32	21.47	22.9	15.55	15.65
9	69.06	70	48.37	45.07	44.12	47.59	32.88	36.17	18.94	17.36	11.7	11.43
10	103.2	97.15	66.39	65.45	60.35	60.72	44.27	46.05	22.38	26.48	15.01	46.44
11	95.47	94.15	60.68	57.51	56.97	59.29	43.22	42.96	25.15	24.19	14.74	15.26
12	70.39	68.1	39.82	43.5	40.27	41.06	37.7	35.12	15.98	17.43	10.62	10.95
13	84.59	85.33	44.37	44.06	47.37	47.23	37.65	36.57	18.63	17.67	13	15.05
14	96.38	91.93	57.75	59.23	60.02	57.25	48.07	50.45	20.83	25.81	14.62	16.69
15	99.87	96.45	59.51	63.75	58.2	60.34	45.87	40.96	21.3	21.47	13.49	14.85
16	87.76	85.51	54.17	54.76	51.58	54.69	44.34	44.13	19.28	19.42	12.61	13.59
17	87.33	85.52	50.81	52.16	58.25	58.4	45.02	43.48	19.06	20.28	13.18	13.85
18	106.48	107.29	69.09	73.32	69.81	64.35	48.37	46.66	26.52	25.63	16.86	18.85
19	88.68	89.52	57.83	56.4	51.33	54.3	47.18	45.57	21.05	20.32	13.54	14.55
20	98.96	99.26	56.52	55.29	60.04	59.68	49.77	48.69	22.27	21.13	14.72	14.87
21	96.2	94.85	56.74	58.68	60.82	61.36	46.49	46.48	26.68	23.79	15.23	15.24
22	79.72	76.91	51.96	50.95	50.28	50.28	40.78	38.31	18.61	21.63	12.88	13.64
23	76.9	74.29	48.24	49.03	51.85	50.18	42.13	40.4	20.13	18.24	11.32	12.54
24	84.1	79.14	46.34	47.76	50.23	49.42	43.69	39.46	18.82	21.67	12.26	13.5
25	103.4	100.49	60.74	61.65	55.93	55.36	49.9	45.85	22.53	23.02	13.51	14.55
26	85.82	77.46	55.41	52.51	50.03	51.59	41.35	41.69	17.88	20.19	14.04	13.72
27	107.14	105.35	69.16	70.12	67.63	66.33	55.88	53.8	28.13	27.34	16.6	17.63

28	91.39	87.73	<b>50.68</b>	51.56	57.62	53.92	39.66	39.75	21.1	22.16	14.85	15.07
29	100.58	99.36	62.03	62.61	59.82	<b>59.3</b>	47.99	49.55	21.77	<b>21.3</b>	16.69	17.51
30	91.92	90.89	56.95	56.27	54.48	53.7	39..61	38.74	19.68	19.44	13.75	13.79
31	74.08	72.36	44.32	40.87	53.95	43.43	34.8	33.06	16.98	<b>14.47</b>	11.54	11.55
32	<b>87.05</b>	87.35	<b>42.65</b>	54.33	<b>50.6</b>	<b>25.55</b>	46.62	48.43	20.64	20.14	<b>11.78</b>	<b>12.66</b>
33	93.54	92.49	59.85	<b>61.06</b>	61.24	60.66	45.89	44.9	20.54	20.33	15.71	14.24
34	93.76	92.9	54.75	57.64	<b>48</b>	<b>45.89</b>	44.03	39.86	21.75	23.66	13.51	14.49
35	83.43	83.95	48.84	<b>47.05</b>	49.86	51.15	42.54	<b>44.5</b>	20.77	19.97	12.96	13.17
36	97.67	93.81	59.36	57.37	58.15	57.78	42.68	43.52	23.02	<b>25.98</b>	15.27	15.13

1. Les valeurs considérées comme inférieures aux modèles standard sont affichées en gras.

2. Toutes les valeurs sont exprimées en mL

## Annexe 2 : CBF par lobe

	Frontal		Temporal		Pariétal		Occipital		Limbique		Insulaire		Moyenne
	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	
1	39,9	39,42	28,07	28,75	35,19	34,37	30,18	29,04	30,98	30,14	31,15	31,38	32,38
2	20,7	16,94	22,81	20,15	17,1	16,95	15,37	12,9	34,2	21,73	22,26	22,49	20,30
3	30,2	30,76	24,36	26,4	28,4	30,32	24,11	21,36	32,17	33,26	27,85	27,82	28,09
4	23,7	25,12	20,29	25,12	24,46	26,58	20,79	23,01	23,2	24,7	21,66	24,95	23,63
5	25,7	29,94	24,93	24,78	29,49	30,43	26,49	22,97	30,89	27,36	21,64	27,84	26,87
6	31,2	31,85	26,86	28,2	30,98	32,75	30,1	27,8	29,17	27,76	27,29	29,09	29,42
7	21,5	23,86	20,31	22,44	18,64	21,04	19,31	13,92	25,11	30,01	20,17	24,96	21,77
8	32	33,44	30,18	31,61	34,41	38,1	34,77	36,41	33,72	34,66	27,97	30,98	33,19
9	19,9	20,12	18,2	17,43	20,22	20,56	20,15	18,61	19,9	18,56	20,13	19,47	19,44
10	30,9	31,16	25,19	24,99	30,16	28,94	32,99	25,25	30,75	28,21	30,59	29,31	29,04
11	29,5	28,02	24,71	21,93	27,06	27,54	21,45	22,94	26,02	25,88	25,21	24,5	25,40
12	23,1	22,74	20,43	19,96	23,31	27,14	21,91	24,07	20,58	23,33	20,35	17,95	22,07
13	25,4	31,29	21,01	28,06	25,32	33,33	22,39	31,99	21,86	25,83	20,83	26,41	26,15
14	20,1	34,41	10,12	22,96	21,76	34,24	11,44	16,43	18,41	27,73	18,76	37,48	22,82
15	36,9	39,49	39,89	45,91	40,34	43,66	38,82	40,5	47,63	48,32	40,04	48,43	42,50
16	34,9	32,41	32,02	26,79	32,58	33,45	20,57	24,52	35,42	35,07	40,9	29,8	31,54
17	31	29,53	26,43	27,81	32,16	32,25	34	30,8	30,58	31,02	29,03	27,57	30,18
18	49,8	52,06	38,78	41,08	44,56	49,89	32,1	31,14	39,73	45,51	41,81	43,53	42,50
19	46,6	46,77	42,55	42,33	47,71	48,28	51,44	48,02	46,1	44,41	44,61	45,57	46,20
20	20,3	16,3	20,37	16,43	22,51	18,34	27,91	19,46	21,55	27,95	19,11	15,04	20,44
21	47	44,49	34,22	38,16	43,73	42,61	35,41	36,49	39,03	42,59	38,13	40,2	40,17
22	18,4	18,63	18,27	18,06	19,4	20,06	16,66	17,06	18,98	19,94	18,56	18,9	18,57
23	36,8	35,83	27,5	30,67	33,51	34,44	28,16	30,22	34,52	34,55	25,43	30,31	31,83
24	19,5	25,31	17,67	18,3	24,02	21,54	28,6	27,17	30,31	22,72	29,14	17,98	23,53
25	16	16,72	15,21	15,98	15,92	16,79	18,76	17,17	18,7	19,06	13,92	18,05	16,85
26	26,8	25,53	20,96	21,48	27,03	28,75	20,4	19,77	20,46	22,17	21,51	21,01	22,99
27	23,9	23,58	22,52	18,5	27,42	21,18	31,18	13,47	25,06	23,96	20,53	24,03	22,95
28	25,7	25,37	24,3	24,09	25,31	25,88	24,73	21,28	27,29	23,99	22,79	21,55	24,36
29	29,2	28,29	23	20,5	26,01	29,33	18,12	22,55	22,71	25,65	25,43	23,82	24,55
30	28,9	28,78	23,26	25,36	28,15	30,66	25,19	26,92	26,18	27,87	23,86	25,03	26,68
31	18,2	16,76	16,39	16,02	15,9	18,67	15,83	18,62	18,56	18,59	18,78	15,54	17,32
32	11,8	13,78	6,85	12,37	10,72	14,33	11,25	12,05	17,08	17,42	12,86	16,38	13,07
33	24,4	23,71	20,86	20,89	21,82	22,16	16,74	15,88	22,53	23,77	23,14	23,22	21,59
34	26,2	25,55	24,63	22,68	24,11	23,18	20,86	18,57	24,4	23,92	25	23,94	23,59
35	18,6	18,44	14,65	17	16,47	19,05	12,91	13,04	19,87	21,29	18,11	20,68	17,51
36	25,9	24,82	21,71	20,93	20,67	20,46	19,75	19,05	23,16	23,59	22,21	22,06	22,02

Toutes les valeurs sont exprimées en mL/100g/min

**AUTEUR : Nom :** DUFOUR      **Prénom :** Apolline

**Date de Soutenance :** 03/10/2023

**Titre de la Thèse :** Intérêt de l'IRM multiparamétrique dans le bilan initial de la dépression du patient âgé

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** DES de Radiologie et d'Imagerie Médicale

**Mots-clés :** épisode dépressif caractérisé, vieillissement, IRM, ASL, Volbrain

**Résumé :**

L'épisode dépressif caractérisé du patient âgé représente un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit en effet d'une condition fréquente et sous-diagnostiquée, à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Les patients âgés sont particulièrement exposés au risque de résistance au traitement, de chronicisation et de décès par suicide. De plus, les diagnostics différentiels sont fréquents dans cette tranche d'âge et les situations cliniques ambiguës ne sont pas rares. L'imagerie morphologique et fonctionnelle fait partie intégrante du bilan initial, mais sa place se limite à l'heure actuelle à la recherche de diagnostics différentiels. Il est nécessaire de développer des outils afin de pouvoir améliorer l'apport de l'imagerie à ce bilan initial, en augmentant d'une part la sensibilité diagnostique de l'IRM et d'autre part en recherchant des marqueurs diagnostiques et pronostiques.

Cette étude monocentrique porte sur 36 patients de plus de 50 ans ayant bénéficié d'une IRM dans le cadre du bilan d'un épisode dépressif caractérisé. Dans un premier temps, les quatre séquences recommandées dans la littérature ont été réalisées sur une IRM 3 Tesla Philips : une séquence 3D T1 écho de gradient, une séquence 3D FLAIR, une séquence SWI, une séquence DWI. Une séquence 3D pc-ASL ainsi qu'une étude volumétrique à l'aide de l'outil Volbrain ont également été réalisées afin d'étudier l'apport au diagnostic différentiel de ces techniques. Enfin, afin de rechercher des facteurs pronostiques, une comparaison des données démographiques, cliniques et radiologiques entre les patients ayant présenté une résistance au traitement et ceux ayant présenté une réponse satisfaisante a été effectuée.

L'IRM a permis de mettre en évidence des diagnostics différentiels et/ou aggravants chez 6 patients, confirmant l'intérêt de l'IRM dans cette indication. L'ajout de l'étude volumétrique par Volbrain a permis une description plus précise des patterns d'atrophie corticale en comparaison à l'étude par le radiologue seul. Enfin, nous avons mis en évidence une association entre résistance au traitement et atrophie amygdalienne bilatérale, atrophie temporale droite, âge avancé et troubles cognitifs.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER

Monsieur le Professeur Ali AMAD

**Directeur :** Monsieur le Docteur Riyad HANAFI