Université de Lille
Année Universitaire 2022/2023

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 OCTOBRE 2022
Par Mr Alexandre LECONTE

Bon usage des antidépresseurs dans la dépression du sujet âgé : Rôle du pharmacien d'officine

---

Membres du jury :

Président : Pr DECAUDIN Bertrand, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Dr CUVELIER Elodie, Praticien Hospitalo-Universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Dr BROCAIL Hélène, Pharmacienne titulaire, pharmacie de la Rhônelle

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Professeur Décaudin, Président du jury, je vous remercie pour l'attention que vous portez à mon sujet et de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A Madame Elodie Cuvelier, Directrice de thèse, je vous remercie pour le temps que vous avez accordé pour répondre à mes nombreuses questions. Je vous remercie également pour votre encadrement et vos précieux conseils ayant permis de mettre en œuvre ce travail.

A Madame Hélène Brocail, Membre du jury, je vous remercie pour vos encouragements depuis le début de ce travail. Merci de m'avoir donné la chance de faire partie de votre équipe et de votre confiance. Merci pour vos précieux conseils et enseignements qui me permettent d'évoluer chaque jour dans ma pratique professionnelle et votre dévouement pour toute l'équipe.

A Madame Anne Boudier, je vous remercie de m'avoir transmis la passion du métier et d'avoir été la première à m'ouvrir les portes de votre pharmacie en 4ème. Vous m'avez donné les bases du métier de pharmacien et grâce à celles-ci je m'épanouis aujourd'hui dans le métier de mes rêves. Merci également pour votre patience et le temps que vous accordez aux autres.

A l'équipe de la Pharmacie Boudier d'Anzin,

- **Christine** pour ta patience, ton écoute, tes conseils et la transmission de tes connaissances. Tu m'as permis d'avoir une vision du métier tournée vers les autres avec bienveillance.
- **Cassandra** pour ton enthousiasme à toute épreuve, pour ton optimisme et pour m'avoir montré qu'à chaque situation, il y avait quelque chose de

positif à en tirer. Ne doutes jamais de toi, tu es une excellente préparatrice et j'ai énormément appris en travaillant avec toi.

A l'équipe de la Pharmacie de la Rhônelle,

- **Sandra** pour ton écoute attentive et de m'avoir rendu le sourire quand je l'avais perdu. Malgré tes doutes, tu es une préparatrice ultra-compétente et humaine. Ma référence en matière de préparation magistrale et maman « de pharmacie » *ad vitam aeternam*.
- **Laetitia** pour tes divers conseils et ton soutien dans les moments de remise en question. Tu as été une boussole quand j'étais perdu sans t'en rendre compte. Ma référence pour la pédiatrie.
- **Pascal** pour tes nombreux encouragements et d'avoir été mon guide durant mes premiers jours à la pharmacie. Merci de me supporter quotidiennement en tant que voisin de comptoir. Ma référence pour le matériel médical.
- **Isabelle** pour ton expérience et le soutien concernant les ordonnances plus que complexes. Merci pour ta bonne humeur. Ma référence vaccinale et de brigade des stupéfiants !
- **Elodie** pour ton énergie, ton calme et ta sérénité que tu transmets et pour ton aide dans les moments compliqués au comptoir. Ma référence en dermocosmétique.
- **Françoise** pour avoir eu la patience de répondre à mes multiples questions et de m'aiguiller quand j'ai tort. Ma référence en remboursement de sécurité sociale.
- **Gwen** pour ta vision du métier et la pertinence que tu mets dans tes conseils naturels. Ma référence en aromathérapie.
- **Jean-Jacques** pour ton altruisme et tes multiples connaissances que tu nous partages chaque jour dans la joie et la bonne humeur.

Merci à **Nicole**, **Micheline**, **Nathalie** et **Laurence** qui m'ont beaucoup transmis de leurs connaissances et leurs expériences de vie. Merci à **Imelda** pour les conseils apportés pour la présentation de la thèse, pour avoir répondu à toutes mes questions concernant le travail et la thèse et pour l'exemple que tu donnes de persévérance.

A ma mère, Sonya, merci pour tout. Merci pour ton soutien depuis le début, pour tout ce que tu m'as transmis et pour croire en moi en toute circonstance. Merci d'être la lumière qui me guide quand tout est sombre. Merci d'être un exemple de combativité suprême. Tes leçons de vie ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mon père, Jean Philippe et **ma belle-mère, Aurélie**. Merci pour vos précieux conseils durant toutes ces années. Merci d'avoir toujours été là même quand j'étais le plus exécrable. Vous m'avez permis d'avoir le courage d'entamer toute cette aventure et d'y arriver jusqu'au bout.

A mon frère, Lucca, de me montrer que rien n'est grave et que la vie n'est que liberté et **à mes sœurs, Clara et Ilona**, de croire en moi même quand je n'y crois pas du tout.

A mes grands-parents, Jean-Marc et Chantal vous avez toujours été présents et qui vous êtes la pierre angulaire de mon développement personnel. Sans vous absolument rien de tout ça n'aurait été possible. Vous m'avez donné tellement de courage. J'ai résisté aux pires épreuves grâce à vous.

A mes grands-parents, Michel et Martine, merci pour votre patience, pour votre écoute et pour tous les conseils apportés qui me permettent d'avancer dans la

vie. Merci pour la correction des plus grosses fautes d'orthographes. Merci d'être là quand j'ai besoin et de remonter mon moral au maximum.

A mes grands-parents, André et Françoise, ainsi que **mon arrière-grand-mère alias mémère,** merci de m'avoir considéré comme votre petit-fils et d'avoir été présents pour moi. Merci de m'avoir appris de nombreuses leçons de vie et de m'avoir montré que rien n'est insurmontable et qu'en se serrant les coudes les uns, les autres, tout était possible.

A Tata Coco, pour ton dévouement lorsque j'étais dans les étapes compliquées de la PACES et des autres années. Tu as toujours été là pour moi et je ne t'en remercierai jamais assez. Je sais que tu vas me dire « on dit merci quand on a plus besoin » mais c'est essentiel. Tu es notre ange gardien vivant.

A ma binôme éternelle, Rafi, tu m'as tellement apporté durant toutes ses années. Tu as été mon binôme mais tu seras ma meilleure amie à tout jamais. Ton soutien à tout épreuve a été tellement bénéfique à ma réussite. Ton énergie positive a été un moteur pour moi mais aussi pour de nombreuses personnes, j'espère que tu t'en rends compte.

A mes amies, Clémence, Céline et Clara, nous avons parcouru ses études ensemble et grâce à vous, ce parcours a été magique, rempli de joie et de merveilleux souvenirs.

A Dani, merci pour ton soutien à toutes épreuves, pour tes mots qui me réconfortent et me guident aux quotidiens. Tu es l'épicentre de mon bonheur et mon moteur. Tu m'as montré qu'avec du courage tout était à portée de main. Je suis heureux de partager ma vie avec une personne aussi merveilleuse que toi.

TABLE DES MATIERES :

Introduction.....26

Première partie : La dépression et ses particularités cliniques chez le sujet âgé

1. L'Épidémiologie de la dépression.....27

1.1. Au niveau mondial.....27

1.2. Au niveau national.....27

2. Le vieillissement progressif de la population.....29

3. La fragilité des personnes âgées.....30

4. La place de la dépression chez la personne âgée.....32

5. Le dépistage de la dépression chez le sujet âgé.....33

5.1. Les recommandations.....33

5.2. Les échelles utilisées chez le sujet âgé.....33

5.2.1. La Geriatric Depression Scale.....33
5.2.2. Les Mini Geriatric Depression Scale.....34
5.2.3. La Montgomery Asberg Depression Rating Scale.....34
5.2.4. La Hamilton Depression Rating Scale.....35

5.3. Les limites des échelles de diagnostic chez la personne âgée.....35

6. La particularité du diagnostic chez le sujet âgé.....35

7. Les points d'attention chez la personne âgée.....39

7.1. Le risque suicidaire chez la personne âgée.....39

7.2. Le syndrome de glissement.....39

Deuxième partie : Physiopathologie de la dépression chez la personne âgée

1. L'hypothèse des monoamines.....41

1.1. La Dopamine.....41

1.1.1. Les rôles et les projections du système dopaminergique.....41
1.1.2. L'implication de la dopamine dans la physiopathologie de la dépression.....42

1.2. La noradrénaline.....43

1.2.1. Les rôles et les projections du système noradrénergique.....43
1.2.2. L'implication de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression.....43

1.3. La sérotonine.....43

1.3.1. La localisation et la synthèse de la sérotonine.....43
1.3.2. Le transporteur de la sérotonine et son polymorphisme.....44
1.3.3. La dégradation de la sérotonine.....44
1.3.4. Les récepteurs sérotoninergiques.....44
1.3.5. Les projections du système sérotoninergique.....45
1.3.6. L'implication de la sérotonine dans la dépression.....45

1.4. La relation des systèmes monoaminergiques.....46

2. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....48

3. L'hypothèse de la neurogénèse et de l'implication du Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau 48

4. Le processus inflammatoire 49

5. Le lien entre les différentes théories physiopathologiques 50

6. Les particularités physiopathologiques observées chez les personnes âgées 51

Troisième partie : Prise en charge de la dépression et ses particularités chez la personne âgée

1. La stratégie de prise en charge d'un EDC 53

2. La psychothérapie 54

2.1. Les différents types de psychothérapie 54

2.1.1. La psychothérapie de soutien 54
2.1.2. La thérapie cognitivo-comportementale 54
2.1.3. La thérapie de résolution des problèmes 55
2.1.4. La thérapie psychodynamique 55
2.1.5. La thérapie Interpersonnelle 55

2.2. L'adaptation de la psychothérapie chez la personne âgée 55

3. Les antidépresseurs 56

3.1. L'efficacité et risque de la mise en place d'un antidépresseur 56

3.2. Le choix de l'antidépresseur utilisé 56

3.3. L'instauration, l'évaluation et la durée du traitement 57

3.4. La dépression résistante 58

3.5. Les différents antidépresseurs 58

3.5.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques 58
3.5.2. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) 59
3.5.3. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) 60
3.5.4. Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) 62
3.5.5. Les antidépresseurs tétracycliques 63
3.5.6. La vortioxétine 64
3.5.7. La tianeptine 64
3.5.8. L'agomélatine 65
3.5.9. L'eskétamine 65

3.6. Les recommandations chez le sujet âgé 66

4. L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie 68

5. La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée (rTMS) 69

6. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge 69

6.1. La surveillance de l'observance 70

6.2. La surveillance de la survenue d'effets indésirables et leur résolution 71

6.3. Bilan partagé de médication et entretien thérapeutique. 73

Conclusion 76

Annexes 77

Annexe 1 : Interactions antidépresseurs et substrats des cytochromes [142,200,201] 77

Annexe 2 : questionnaire d'observance de l'assurance maladie..... 78
Annexe 3 : Tableau récapitulatif (source : RCP et OMEDIT)..... 79
Annexe 4 : Outil d'aide à la dispensation d'un antidépresseur chez la personne âgée..... 82
Bibliographie 84

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré en 2017 chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge en France métropolitaine. 28
Figure 2 : Projection de population par grand groupe d'âge pour 2025 et 2070 en France... 29
Figure 3 : Espérance de vie à la naissance et espérance de vie sans incapacité selon le sexe et en fonction des années en France 30
Figure 4 : Interconnexion des différents systèmes monoaminergiques..... 46

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Caractéristiques des différentes catégories de personnes âgées 31
Tableau 2 : Modèle phénotypique de la fragilité selon Fried 32
Tableau 3 : Critères diagnostiques de la dépression selon le DSM-5 36
Tableau 4 : Les voies de projection dopaminergiques 41
Tableau 5 : Action sur les différents récepteurs à la sérotonine pour exercer une action antidépressive 47
Tableau 6 : Prise en charge de l'EDC selon son intensité 53
Tableau 7 : outils d'aide à l'analyse d'ordonnance chez le sujet âgé 57
Tableau 8 : Les antidépresseurs tricycliques en France 59
Tableau 9 : Les ISRNa en France 60
Tableau 10 : Les ISRS en France 61
Tableau 11 : les IMAO en France 62
Tableau 12 : Les différentes étapes lors de la première année du bilan partagé de médication 74

ABREVIATIONS :

5HT: 5-hydroxytryptamine
ACTH: *Adreno CorticoTropic Hormone* ou hormone corticotrope
ATC : Antidépresseur Tricyclique
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
AVI : Années de Vie avec une Incapacité.
BDNF : *Brain-Derived Neutrophic Factor*
CIM : Classification internationale des maladies
DSM-5 : Classification Diagnostic and statistical manual 5
EDC : Épisode Dépressif Caractérisé
EDM : Épisode Dépressif Majeur
GDS : *Geriatric Depression Scale*
HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale*
HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la recapture de la sérotonine
ISRNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
MADRS: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*
MAO : Monoamine Oxydase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SNC : Système Nerveux Central

Introduction

Parmi les troubles psychiques que peuvent rencontrer les personnes âgées, la dépression représente un enjeu de santé publique. Ses dernières années, sa prévalence ne cesse d'augmenter et ses répercussions sur la qualité de vie de nos ainés sont importantes du fait d'une fragilité plus marquée de cette population. Cette pathologie est définie par des symptômes pouvant être confondus avec les signes de la sénescence. Son repérage, son diagnostic et sa prise en charge sont donc particulièrement complexes [1].

En 2020, une étude analysant la prise en charge des patients âgées souffrant de dépression a été publiée. Sur 170 patients, 25,3% d'entre-eux étaient traités de manière inadéquate. Cette prise en charge n'était pas optimale par la prescription d'une posologie incorrecte, par une indication non respectée ou encore par l'absence de traitement alors que celui- ci était justifié selon les recommandations [2].

Cette thèse se propose de s'appuyer sur ses recommandations afin de promouvoir le bon usage des antidépresseurs dans la dépression du sujet âgé pour le pharmacien d'officine.

Dans un premier temps, nous analyserons l'impact de la dépression, la difficulté de son repérage et de son diagnostic chez la personne âgée.
Ensuite, nous examinerons les multiples hypothèses pouvant expliquer sa physiopathologie et les différents liens qu'elles peuvent avoir entre-elles.
Puis, nous mettrons en évidence la place des antidépresseurs dans la prise en charge thérapeutique de la dépression chez la personne âgée et le rôle du pharmacien dans la promotion de leur bon usage.

Première partie : La dépression et ses particularités cliniques chez le sujet âgé

1. L'Épidémiologie de la dépression

1.1. Au niveau mondial

La dépression, aussi appelée trouble dépressif, est une pathologie psychique qui affecte l'humeur et perturbe la vie quotidienne [3]. Elle est l'une des principales causes d'incapacité au niveau mondial qui contribue fortement au Fardeau Global de la Maladie, évalué par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS a mis en place un indicateur, celui des Années de Vie avec une Incapacité (AVI). Il s'agit des années de vie en santé perdues en raison du temps passé dans un état de santé non optimal résultant d'une pathologie préexistante chez le patient [4]. Entre 1990 et 2007, le nombre d'AVI imputable à la dépression a augmenté de 33,4%. En 2020, selon l'OMS, le fardeau global des troubles mentaux aurait représenté 15% de la charge de l'ensemble des pathologies : la dépression est ainsi la troisième pathologie provoquant le plus d'AVI [5].

Dans le monde, on estime qu'elle touche plus de 280 millions de personnes [6]. Les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes [7]. La complication la plus fréquemment associée est le suicide [6].

Concernant sa prise en charge, de nombreuses lacunes sont dénombrées. On estime à 75% le taux de personnes ne recevant aucun traitement pour leur trouble dépressif dans les pays à faible revenu. Les obstacles à la prise en charge sont le manque de ressources, la stigmatisation sociale associée aux troubles mentaux ainsi que le manque de personnels de santé qualifiés pour mettre en place un traitement adapté [6].

1.2. Au niveau national

En France, le baromètre santé a établi une étude en 2017 qui reposait sur l'interrogation de 25 319 personnes âgées de 18 à 75 ans par téléphone ou sondage informatique. Le questionnaire utilisé était celui du *Composite International Diagnostic Interview – Short Form* permettant d'évaluer les troubles psychiatriques. Il est connu comme ayant une fiabilité

satisfaisante pour permettre les recherches [8]. Celui-ci a révélé que près d'une personne sur dix avait un épisode dépressif caractérisé (EDC) au cours des 12 derniers mois. Les termes d'« épisode dépressif caractérisé » est utilisé pour remplacer « épisode dépressif majeur ». En effet, de nombreuses confusions étaient possibles entre « majeurs » et « sévères », l'épisode dépressif pouvant être caractérisé selon son intensité comme mineur, moyen ou sévère. (Figure 1, [9])

Les populations les plus touchées sont les femmes âgées entre 35 et 44 ans, les chômeurs et

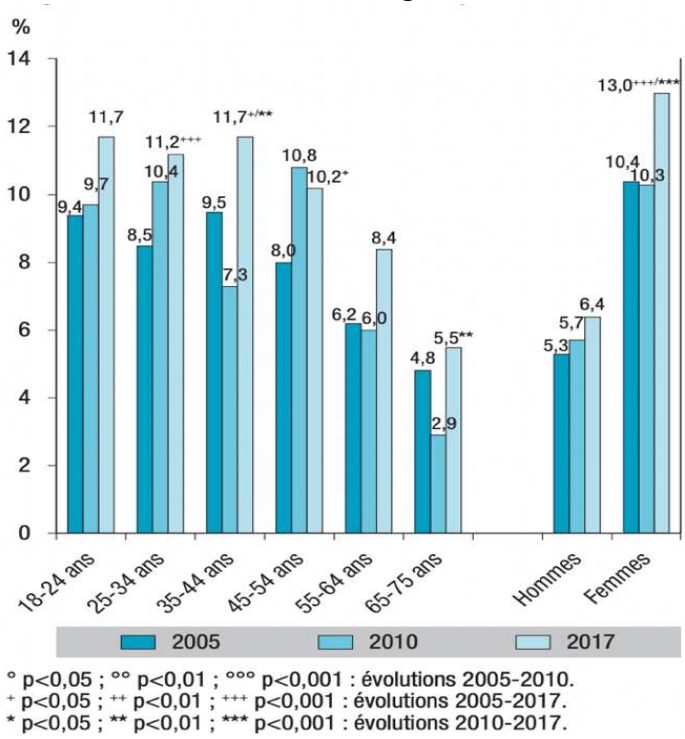


Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré en 2017 chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge en France métropolitaine (Source : Santé Publique France).

d'autres personnes en inactivité, les personnes veuves ou divorcées et les personnes en situation de précarité financière [9].Les troubles dépressifs seraient aussi responsables de 35 à 45% des arrêts de travail et seraient retrouvés dans plus de la moitié des cas de décès par suicide [10]. La prévalence de la dépression a augmenté de 1,8 point sur la période de 2010 à 2017. Chaque tranche d'âge est impactée par une augmentation exceptée celle des 45-54 ans. Cette augmentation de la prévalence au cours des dernières années a fait de la dépression une priorité de santé publique. Cependant, avec le vieillissement, la présence d'affections somatiques rend la dépression plus fréquente mais insuffisamment diagnostiquée [11].

2. Le vieillissement progressif de la population

Au 1er janvier 2020, les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 19.6% de la population contre 15,1% il y a 20 ans [12,13]. Cette proportion augmentera, selon les prévisions faîtes pour les cinquante prochaines années (*Figure 2,* [14]).

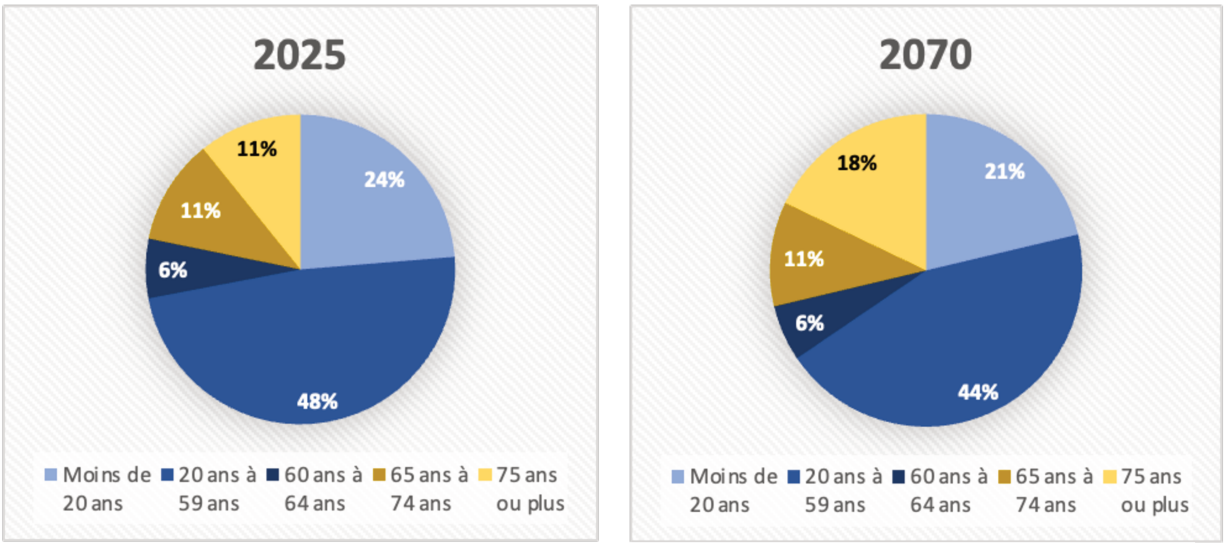


Figure 2 : Projection de population par grand groupe d'âge pour 2025 et 2070 en France (Source : Institut national de la statistique et des études économiques)

Ce vieillissement de la population peut s'expliquer par le Baby-boom, observé à la suite de la seconde guerre mondiale. Durant cette période, la natalité dans les pays industrialisés dont la France a augmenté pour les 25 années qui suivirent. Aujourd'hui, l'avancée en âge de ces baby-boomers se ressent. La première génération d'entre-eux a en moyenne 75 ans aujourd'hui [15]. De plus, le vieillissement de la population s'explique par une augmentation de l'espérance de vie, définie par la durée de vie moyenne d'une génération fictive soumise aux conditions de mortalité de l'année, depuis les années 1970 [16].

Ce vieillissement de la population rend difficile la planification et la prestation de soins de santé et sociaux. En effet, l'augmentation de l'espérance de vie n'est pas toujours corrélée à une vie en bonne santé. L'étude de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (figure 3) a étudié l'espérance de vie sans incapacité. Il s'agit du nombre d'année vécu sans limitation physique et psychologique. En 2018, elle était de 64,5 ans pour les femmes et de 63,4 ans pour les hommes, ce qui est plus faible que l'espérance de vie [17].

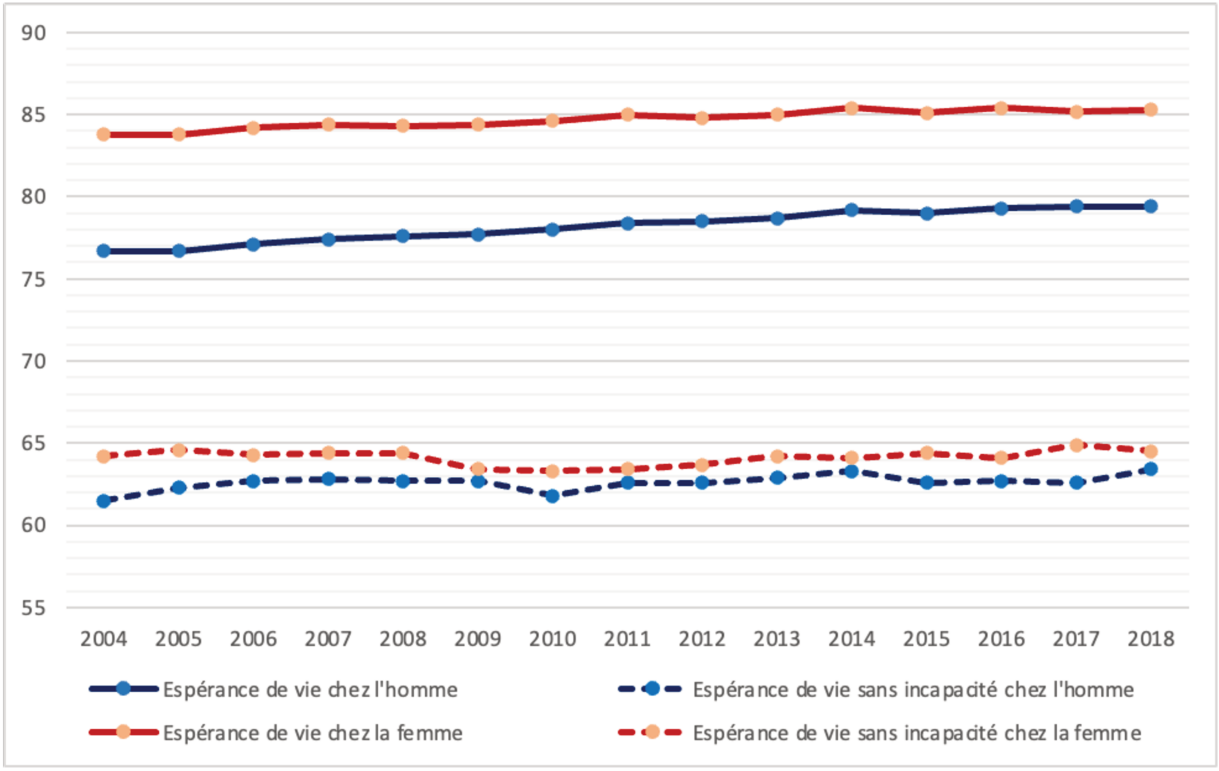


Figure 3 : Espérance de vie à la naissance et espérance de vie sans incapacité selon le sexe et en fonction des années en France (source : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques)

Il est donc nécessaire de limiter l'impact des pathologies pouvant entraîner une perte d'autonomie chez le sujet âgé, dont la dépression fait partie [17].

3. La fragilité des personnes âgées

Une personne âgée est définie par une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique [18]. Il n'existe pas une personne âgée « type ». Certaines personnes de 80 ans possèdent des capacités physiques et mentales semblables à des personnes jeunes et, de façon opposée, des personnes du même âge peuvent avoir un état de santé fragile avec des capacités physiques et mentales limitées. Cette hétérogénéité de la population des personnes âgées repose sur le parcours de vie, le genre, l'environnement social et économique, le lieu de résidence, le niveau de culture ou encore les pathologies associées [19]. Les personnes âgées peuvent être classées en trois catégories : les robustes, les fragiles et les dépendants, dont les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1 [20].

Tableau 1: Caractéristiques des différentes catégories de personnes âgées (Source : ensembleprevenonsladependance.fr)

Catégories	Réserve biologique	Impact du stress sur la réserve biologique	Retour à l'état initial	Proportion des personnes > 65ans
Les sujets robustes	++	Mineur	Possible	+/- 45%
Les sujets pré-fragiles	+	Modéré	Possible	+/- 15 %
Les sujets fragiles	+/-	Modéré	Possible	+/- 30 %
Les sujets dépendants	-	Important	Impossible	+/- 10 %

Tout au long de la vie, l'organisme va faire face à des dommages cellulaires et moléculaires diverses qui ne seront pas totalement réparés. On observera donc une diminution progressive des réserves physiologiques. C'est ce qu'on appelle le vieillissement. Chez certaines personnes, il est plus important que chez d'autres. De ce fait, lors d'un évènement stressant même mineur, tel que l'instauration d'un nouveau médicament, l'état de santé du patient peut soudainement se dégrader sans retrouver son état initial. Cette vulnérabilité à une mauvaise résolution de l'homéostasie est appelée « fragilité » [21].

La Société française de gériatrie et de gérontologie a adopté en 2011 la définition suivante de la fragilité : « La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » [22].

Avec le vieillissement, un changement structural et physiologique au niveau cérébral est observé. Bien que la perte des neurones corticaux soit minime, celle des neurones avec de fortes exigences métaboliques tels que les neurones pyramidaux de l'hippocampe est importante. Les personnes âgées sont donc naturellement plus à risque de déclin cognitif et de démence. Les cellules microgliales, qui sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux centrale (SNC) deviennent, quant-à elles, hypersensibles [21].

Le modèle phénotypique de la fragilité le plus utilisé est celui de Fried [23]:

Tableau 2 : Modèle phénotypique de la fragilité selon Fried

Critères de Fried	
Perte de poids involontaire	Perte > 4,5 kg (ou ≥ 5% du poids) depuis 1 an.
Épuisement	Autodéclaré par le patient.
Faible dépense énergétique	Dépense énergétique <383 KCal/semaine pour les hommes et <270 KCal/semaine pour les femmes.
Vitesse de marche lente	Temps nécessaire pour marcher 15 pieds soit 4,5 mètres ajusté en fonction du sexe et de la taille.
Faible force de préhension	Force de préhension ajustée en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle.

Les personnes n'ayant aucun de ces critères sont considérées comme non fragiles ou robustes. Ceux ayant 1 à 2 critères sont pré-fragiles. Enfin, les personnes ayant 3 de ces critères ou plus sont fragiles.

4. La place de la dépression chez la personne âgée

De nos jours, la dépression est la pathologie de santé mentale la plus couramment rencontrée chez le sujet âgé [24]. Elle entraine une altération de la qualité de vie, une morbidité et une mortalité plus élevée que les autres pathologies chroniques [24]. Dans la population des plus de 65 ans, 5% des individus en sont atteint [25]. Les femmes sont 2 fois plus touchées que les hommes [26,27]. Le diagnostic s'avère sous-estimé chez les personnes âgées car les signes cliniques peuvent être imputé à la sénescence ou à des troubles anxieux, fréquemment rencontrés chez le sujet âgé, alors qu'ils sont symptômes d'un trouble dépressif [28]. On estime ainsi que 60 à 70 % des états dépressifs des personnes âgées sont négligés, méconnus

ou mal traités [29]. Une dépression non soignée entraine une aggravation de la maladie, un risque d'hospitalisation majoré et une augmentation de la mortalité et du suicide [30].

En France, lors de la pandémie de la COVID-19, 900 000 personnes âgées de plus de 60 ans ont dû s'isoler de leur famille et de leurs amis, dont un tiers d'entre-eux ont subi un isolement extrême. Durant cette période de confinement, qui était à très haut risque dépressogène quatre problématiques contribuant à une souffrance psychologique ont été relevées chez les personnes âgées : la solitude, l'ennui, le sentiment d'inutilité et d'impuissance et la peur de la contamination qui est étroitement liée à la peur de la mort [31,32]. Les nouvelles technologies permettant de garder des liens sociaux durant la pandémie ont moins d'impact sur les sujets âgés car il y existe une disparité concernant l'accès et la maîtrise de ces outils numériques [33].

5. Le dépistage de la dépression chez le sujet âgé

5.1. Les recommandations

La Haute Autorité de Santé ne recommande le dépistage de la dépression que chez les sujets à risque d'épisode dépressif caractérisé du fait de l'absence de données concernant les avantages et les inconvénients du dépistage systématique chez les adultes asymptomatiques. Ainsi, le dépistage ne devrait être proposé uniquement pour les personnes présentant un risque élevé de dépression en raison de leur appartenance à un groupe clinique à risque ou en raison de la présence de symptômes spécifiques. Les échelles permettant de dépister la dépression notamment l'échelle *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) ou *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) ont été transposées et validées chez le sujet âgé mais la *Geriatric Depression Scale* (GDS) et le mini-GDS sont spécifiques à cette population [34].

5.2. Les échelles utilisées chez le sujet âgé

5.2.1. La *Geriatric Depression Scale*

La GDS est l'échelle de référence pour permettre le diagnostic d'une dépression chez les sujets âgés. Elle prend en compte le biais qui consisterait à considérer certains troubles fonctionnels comme des signes dépressifs. C'est un auto-questionnaire de 30 questions où une réponse

par « oui » ou par « non » est attendue. Les réponses en faveur d'une dépression valent 1 point [35].

L'interprétation est dépendante du score obtenu :

- Si le score est de 0 à 9 : l'état psychologique est normal.
- Si le score est de 10 à 19 : le sujet est légèrement dépressif.
- Si le score est de 20 à 30 : le sujet est sévèrement dépressif.

5.2.2. Les Mini *Geriatric Depression Scale*

Des adaptations plus courtes ont été mises en place notamment GDS-15, et GDS-4 qui reposent respectivement sur 15 et 4 questions. Ces auto-questionnaires permettent de limiter les difficultés des personnes âgées à remplir les questionnaires de taille importante (trouble de la concentration, de la mémoire, fatigabilité). En effet, elles sont réalisées en 2 minutes.

Lorsque le GDS-4 conclue à un score supérieur à 1, il conviendra de passer au questionnaire GDS-15 qui permettra une évaluation du risque beaucoup plus précise.

5.2.3. La *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*

La MADRS est conçue pour mesurer le changement de sévérité d'un état dépressif notamment durant un traitement pharmacologique sous antidépresseur et comme outil de dépistage.

Cet hétéro-questionnaire comporte 10 items permettant d'évaluer en 20 minutes : la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction de sommeil, la réduction de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes et les idées suicidaires [30]. Chaque item est coté de 0 (absence de symptômes) à 6 (symptômes sévères) et seules les valeurs paires sont définies. Cependant, dans le cas où le médecin pense que la réponse du patient est intermédiaire, il peut attribuer un chiffre impair. Le résultat obtenu varie donc de 0 à 6.

On considère le score seuil à 15, c'est-à-dire que le patient est potentiellement dépressif si son score est supérieur ou égale à 15. Pour confirmer cette hypothèse, un diagnostic plus complet doit être réalisé.

5.2.4. La *Hamilton Depression Rating Scale*

La HDRS fut créée initialement pour évaluer l'efficacité des antidépresseurs dans les essais cliniques. Elle n'est pas utilisée dans un but diagnostic mais pour repérer et évaluer la sévérité du trouble dépressif [30]. Il s'agit, comme le MADRS, d'un hétéro-questionnaire de 21 items qui va se focaliser sur les 7 derniers jours. Au total, 9 items sont côtés sur 5 points (0,1,2,3 et 4) et 8 items sont côtés sur une échelle de 3 points (0,1 et 2). Il dure 20 à 30 minutes. Les scores des 4 derniers items ne sont pas comptabilisés dans le calcul final. Le score varie donc de 0 à 52 et permet de différencier :

- 0 – 7 : Rémission / Absence de dépression
- 8 – 16 : Dépression légère
- 17 – 23 : Dépression modérée
- ≥ 24 : Dépression sévère

5.3. Les limites des échelles de diagnostic chez la personne âgée

Les échelles permettent uniquement de suspecter un syndrome dépressif. En cas de dépistage positif au GDS ou d'une autre échelle, il conviendra toujours de réaliser une confirmation diagnostique.

Les mini-GDS, du fait de leur faible nombre de questions, perdent en sensibilité pour détecter les sujets dépressifs. De plus, l'état cognitif du sujet est un facteur limitant. Seuls les sujets ayant un *Mini Mental State Examination* > 22/30 sont aptes à y répondre [30,36,37].

6. La particularité du diagnostic chez le sujet âgé

Le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé chez le sujet âgé repose sur les mêmes critères que chez le sujet adulte. Certains symptômes restent les mêmes : une tristesse, une douleur morale, des idées noires et de suicide, un pessimisme, une altération des performances intellectuelles et des troubles cognitifs, une autodépréciation ainsi qu'une perte de l'estime de soi. La classification de référence est la *Classification internationale des maladies* (CIM-11) de l'OMS. Cependant, une autre classification est également utilisée, celle de la *Classification Diagnostic and statistical manual 5* (DSM-5) [1]. Pour mettre en évidence un EDC, il faut la présence de cinq des symptômes présentés dans le tableau 3.

Parmi les 5 symptômes dénombrés au moins l'un doit être une humeur dépressive ou une diminution de l'intérêt ou du plaisir (aussi appelé anhédonie). Le syndrome doit durer au moins 2 semaines avec une présence quasi quotidienne des symptômes qui n'étaient pas présent initialement chez le patient. Ils doivent entraîner une détresse ou une altération fonctionnelle et ne pas être un effet direct de la consommation de substances, d'une condition médicale ou d'un trouble psychotique. Les symptômes perturbent de façon importante les activités professionnelles et sociales ainsi que les relations avec les autres [38–40].

Tableau 3 : Critères diagnostiques de la dépression selon le DSM-5

Symptôme	**Fréquence**
Humeur dépressive	*Symptôme devant être présent une grande partie de la journée et presque tous les jours.*
Perte de plaisir dans toutes ou presque toutes les activités (Anhédonie)	
Perte ou gain de poids et perte d'appétit	*Perte d'appétit présente presque tous les jours. Perte ou gain de poids de 5% du poids corporel sur 1 mois.*
Insomnie ou hypersomnie	*Symptôme présent presque tous les jours*.
Agitation ou retard psychomoteur	
Fatigue	
Sentiments d'inutilité ou de culpabilité inappropriée	
Capacité réduite à se concentrer et indécision	
Pensées récurrentes de mort ou de suicide	*La réflexion au suicide doit être récurrente*

Les diagnostics différentiels d'un épisode dépressif caractérisé sont [41]:

- La présence d'autres troubles psychiatriques : bipolarité (présence d'un trouble manique ou hypomanique), démence…
- L'usage, l'abus, la dépendance, le sevrage de certains médicaments, ainsi que la polymédication chez le sujet âgé.

- L'usage, l'abus, la dépendance, le sevrage de substances psychoactives (incluant le sevrage du tabac).
- La présence d'autres pathologies somatiques, telles que l'hypothyroïdie et les maladies neurodégénératives comme Alzheimer ou Parkinson.

Cependant, on remarque certaines particularités chez la personne âgée telles que [34]:

- Un ralentissement psychomoteur, une asthénie et une anhédonie vont être plus marqués que chez le sujet jeune. La complexité du diagnostic sera de différencier un ralentissement psychomoteur imputable au vieillissement à celui déclenché par une dépression sous-jacente.
- Des plaintes physiques ou cognitives vont être davantage exprimées par le patient avec, par exemple, des plaintes concernant la mémoire.
    - Les *plaintes cognitives* permettent aux patients de capter l'attention de son entourage sur sa souffrance mais peut aussi être synonyme de déficit cognitif ou une forme de dépression délirante qui doit faire rechercher un syndrome démentiel.
    - *Les plaintes somatiques* peuvent être la manifestation d'une dépression masquée. Lors d'un syndrome douloureux chronique, une dépression chez la personne âgée doit être recherchée.
- Des troubles du sommeil plus marqués.
- Une expression moindre de la tristesse.

La difficulté de poser le diagnostic chez le sujet âgé est également dû à l'hétérogénéité des signes cliniques dans cette population. Diverses présentations cliniques y sont décrites [42]:

- La forme hypochondriaque : le patient va se plaindre d'un mauvais fonctionnement d'une ou de plusieurs parties de son corps. Aucun sentiment de tristesse n'est présent cependant, on remarque une anxiété et une tendance à la revendication.

- La forme délirante : le patient va avoir des idées délirantes de persécution, de jalousie, de préjudice et pouvant aller jusqu'à des hallucinations dans 4 à 5% des cas. Certains peuvent avoir un comportement qualifié d'agressif.

- La forme hostile : le patient a un changement important et rapide de son humeur. Il sera plus irritable, susceptible, colérique, méfiant et agité qu'à son habitude.

- La forme anxieuse : Bien que des symptômes pseudo-confusionnels sont parfois possibles, cette forme est marquée par une anxiété importante du patient avec des ruminations fréquentes.

- La forme conative : le patient sera principalement démotivé avec une perte de volonté. On remarquera une négligence envers lui-même et son entourage. Du fait d'une régression comportementale, le patient va devenir de plus en plus dépendant. On observe principalement cette forme clinique chez les patients institutionnalisés.

- La forme cognitive ou « pseudo-démentielle » : Le patient va souffrir de troubles cognitifs d'installation brutale sans explication organique.

- Le syndrome de désinvestissement : observé chez les personnes de plus de 85 ans, il se caractérise par une altération de l'état général, d'une prostration, d'un mutisme, d'un refus de soins ou d'une acceptation passive de prise en charge. Ce syndrome est caractérisé par une difficulté d'identification du fait du masquage des symptômes dépressifs. Un refus d'alimentation va aboutir à un amaigrissement important ce qui va inquiéter l'entourage de la personne âgée qu'il soit familial ou institutionnel [43].

De plus, le deuil est une étape critique. On estime que 15% à 30% des personnes âgées développent une dépression cliniquement significative suite au décès d'un proche [44]. Même si les personnes âgées sont moins susceptibles d'être déprimées que les jeunes adultes au cours des premiers mois de veuvage, les taux de dépression sont similaires entre ces groupes à la fin de la deuxième année de veuvage. A 65 ans, plus de la moitié des femmes et 10% des hommes sont veufs. A 85 ans, ces chiffres ont augmenté passant à 81,3% pour les femmes et 40.5% pour les hommes [45].
La définition du DSM-IV comportait un critère d'exclusion lié au deuil. Il avait pour objectif de discriminer les sujets présentant une symptomatologie dépressive modérée liée au deuil, de façon à ne pas les traiter prématurément comme des patients déprimés. Il a été décidé par la suite de supprimer ce critère d'exclusion lié au deuil pour la définition donnée par le DSM-V. Il faut dorénavant un jugement clinique pour distinguer si un épisode dépressif caractérisé est présent en plus d'une réponse normale à un deuil [46].

7. Les points d'attention chez la personne âgée

7.1. Le risque suicidaire chez la personne âgée

Le trouble psychiatrique entraînant le plus d'idées suicidaires et de suicides aboutis reste la dépression caractérisée. Plus elle est sévère, plus le risque suicidaire sera important. La dépression est retrouvée dans 60% à 90% des suicides. Le repérage ainsi que le traitement de la dépression sont les principaux axes sur lesquels se concentrer afin d'améliorer la situation [47]. On retrouve d'autres facteurs de risque de suicide tels que le désespoir, le vécu d'isolement, une mauvaise condition physique (ex : la douleur causée par certaines pathologies organiques) et une précarité financière. Ces facteurs de risques, présents pour toutes les tranches d'âge, sont davantage observés chez les personnes âgées, notamment l'isolement. On estime que 4 millions de personnes âgées vivent seules en France et 23% des plus de 75 ans [48].

7.2. Le syndrome de glissement

Du fait de la fragilité observée chez certaines personnes âgées, en cas de mauvaise prise en charge, un syndrome de glissement peut survenir. Il s'agit d'une complication en cascade de l'état de santé du patient âgé pouvant aboutir à terme à un décès. Le tableau clinique d'un syndrome de glissement se repère par une anorexie, des douleurs importantes, un refus de soins de la part du patient, une agressivité ou une passivité envers sa famille ou le personnel soignants et parfois des idées suicidaires. Le patient veut rester seul et peut exprimer le souhait de mourir. Le plus souvent, un traitement antidépresseur est mis en place pour contrecarrer cet état. Néanmoins, l'efficacité rapide est limitée en raison de son action tardive (la plus souvent fixée à 3 et 4 semaines). D'autre part, il faut être vigilant sur le choix des thérapeutiques notamment celles considérées comme inappropriées augmentant le risque d'un déséquilibre et ceux n'étant pas adaptées à leurs états physiopathologiques [49].

Deuxième partie : Physiopathologie de la dépression chez la personne âgée

La connaissance de la physiopathologie de la dépression est nécessaire pour comprendre l'action des antidépresseurs mais également de créer, étudier et développer de nouvelles molécules permettant de traiter les patients réfractaires aux traitements traditionnels.

1. L'hypothèse des monoamines

Dans les années 1950, les connaissances permettant d'expliquer le mécanisme physiopathologique de la dépression étaient très limitées. C'est alors que les premières molécules antidépressives, l'imipramine et l'iproniazide, sont découvertes de façon fortuite. Leur mécanisme d'action était d'améliorer la transmission cérébrale des monoamines. La communauté scientifique va alors élaborer une hypothèse pour expliquer le syndrome dépressif : celle des monoamines [50]. Cette hypothèse est corroborée par les résultats des études analysant les neurotransmetteurs et leurs métabolites, à la fois *in vivo* et *post mortem* mais également par l'efficacité de nouvelles molécules antidépressives telles que la mirtazapine qui est un antagoniste des récepteurs alpha2 présynaptiques [40].

1.1. La Dopamine

1.1.1. Les rôles et les projections du système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur dominant au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de la substance noire, dite aussi *Locus Niger [51]*. Son précurseur est la tyrosine qui sous l'action d'une tyrosine hydroxylase se transformera en L-DOPA. Celui-ci, par décarboxylation aboutira à la dopamine [52]. Les projections du système dopaminergique sont multiples (tableau 4, *[53]*).

Tableau 4 : Les voies de projection dopaminergiques (source : Dunlop, Nemeroff, 2007)

Voie	Projection	Rôle
Voie nigrostriatale	De la substance noire vers le striatum dorsal	Important dans la planification motrice, l'exécution du mouvement et la cognition

Voie mésocorticale	De l'ATV vers les cortex frontal et temporal	Importante pour la concentration et les fonctions exécutives comme la mémoire de travail
Voie mésolimbique	De l'ATV vers le striatum ventral, l'hippocampe, l'amygdale et le septum.	Important pour la motivation, le plaisir et le circuit de récompense.
Voie tubéro-infundibulaire	Du noyau arqué de l'hypothalamus vers l'éminence médiane de l'hypothalamus.	Contrôle de la fonction hypophysaire antérieure (régulation de la libération d'hormone de croissance et de prolactine)
Voie incertohypothalamique	De la partie médiane de *la zona Incerta* vers les noyaux amygdaloïdes et hypothalamiques.	Important pour le comportement sexuel.

1.1.2. L'implication de la dopamine dans la physiopathologie de la dépression

Chez les patients dépressifs, une analyse *post-mortem* a mis en évidence une réduction de l'acide homovanillique, un métabolite dopaminergique primaire, dans le liquide céphalo-rachidien [54].

L'effet des agonistes dopaminergiques, initialement utilisés dans les syndromes parkinsoniens ou dans l'hyperprolactinémie, a été également observé dans la dépression. Ils améliorent en effet les troubles dépressifs lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'adjuvants .

Ces deux observations permettent de mettre en évidence un rôle important de la dopamine dans la dépression. Chez les patients déprimés atteints d'anhédonie et une motivation réduite, une altération de la voie mésolimbique a été mis en évidence avec une diminution de la transmission dopaminergique. La concentration en dopamine dans la fente synaptique est diminuée. Les mécanismes compensatoires qui en résultent sont une expression accrue des récepteurs post-synaptiques dopaminergique (*up-regulation*) et une expression diminuée de

transporteurs à la dopamine [58]. Ainsi, les troubles neurologiques liés à une diminution de la transmission dopaminergique tel que la maladie de Parkinson peut provoquer une dépression [59].

1.2. La noradrénaline

1.2.1. Les rôles et les projections du système noradrénergique

La noradrénaline provient d'une transformation de la dopamine sous l'action de la dopamine béta-hydroxylase. Elle est, au même titre que la dopamine, une monoamine [52]. Ses récepteurs sont présents tant au niveau pré- que post-synaptiques. Les récepteurs présynaptiques exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de la noradrénaline lorsqu'ils sont stimulés.

Le principal siège des neurones noradrénergiques est le *Locus Coeruleus* qui se projette vers différentes régions cérébrales : le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens [60]. Ces régions expriment le récepteur α1 adrénergique postsynaptique qui est excitateur et, de façon moins marquée, le récepteur α2 adrénergique présynaptique qui exerce une activité inhibitrice. La présence de ces deux récepteurs post- et pré-synaptiques permet une régulation de la transmission noradrénergique [61]. La noradrénaline est impliquée dans la mémoire de travail et régule le comportement ainsi que l'attention [62].

1.2.2. L'implication de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression

La noradrénaline ne peut expliquer à elle seule des pathologies. Elle est souvent, notamment dans la dépression, liée à un dysfonctionnement de la transmission d'autres neurotransmetteurs. La principale modulation pharmacologique se base sur une inhibition de son système de recapture que l'on retrouve dans le mécanisme d'action des antidépresseurs [63].

1.3. La sérotonine

1.3.1. La localisation et la synthèse de la sérotonine

La sérotonine, appelée aussi 5-hydroxytryptamine, est un neuromédiateur qui exerce son rôle sur plus de 7 familles de récepteurs (5HT-1 à 5-HT7), elle est retrouvée principalement dans

la muqueuse gastro-intestinale mais est également présente dans les plaquettes sanguines ainsi qu'au niveau des neurones cérébraux. La production de sérotonine se fait essentiellement par les cellules entérochromaffines mais également par les neurones des noyaux du raphé. La synthèse se fait à partir de tryptophane, l'un des 9 acides aminés essentiels qui doit être apporté par l'alimentation (riz complet, viandes, produits laitiers, œufs, poissons, légumineuses, chocolat, bananes …) [64].

La première étape de cette synthèse est l'hydroxylation du tryptophane par la tryptophane hydroxylase puis par une décarboxylase des acides aminés aromatiques du composé obtenu [65]. La sérotonine produite est ensuite stockée dans des vésicules de stockage.

1.3.2. Le transporteur de la sérotonine et son polymorphisme

Lors de la libération de la sérotonine dans la fente synaptique ou le plasma sanguin, celle –ci peut être recapturée par son transporteur sélectif : le transporteur de la sérotonine (SERT).

Concernant ce transporteur, Il existe un polymorphisme au niveau du promoteur du gène codant la protéine SERT. Il existe deux allèles : un allèle court (14 répétitions) et un allèle long (16 répétitions). Une personne qui est homozygote pour l'allèle court (ne présentant donc pas l'allèle long) aurait une susceptibilité d'être atteinte d'une dépression dans sa vie plus importante que les individus présentant l'allèle long du fait d'un niveau réduit de SERT [66,67].

1.3.3. La dégradation de la sérotonine

La dégradation est ensuite assurée par une monoamine oxydase (MAO). Cette enzyme existe sous deux isoformes : MAO-A et MAO-B. La MAO-A va dégrader principalement la sérotonine et la noradrénaline tandis que la MAO-B a pour rôle de dégrader la dopamine. La MAO-A va transformer la sérotonine en un aldéhyde, le 5-hydroxyindole acétaldéhyde. Par la suite, une oxydation est réalisée par l'aldéhyde déshydrogénase transformant ce composé en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA). Ce dernier métabolite est éliminé par voie urinaire [65]

1.3.4. Les récepteurs sérotoninergiques

Il existe 14 récepteurs répartis en 7 familles (famille des récepteurs 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7). Ces récepteurs sont tous des récepteurs couplés à la protéine G

ou récepteurs métabotropiques, excepté le récepteur 5-HT3 qui est un récepteur canal ou récepteur ionotropique [68].

1.3.5. Les projections du système sérotoninergique

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se retrouvent dans les noyaux du raphé. A partir de ces noyaux, des projections vont innerver l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal, le striatum, le thalamus et le septum [60].

1.3.6. L'implication de la sérotonine dans la dépression

Une diminution de l'action du système sérotoninergique peut entraîner des troubles tels que la dépression, les phobies, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles d'anxiété généralisée ainsi que des troubles de stress post-traumatique. En effet, le système sérotoninergique régule de nombreuses fonctions comportementales et somatiques telles que l'appétit, le sommeil, la réponse à la douleur, la température corporelle et le rythme circadien. Une altération de la transmission sérotoninergique peut donc entraîner un syndrome dépressif [62]. L'hypofonctionnement du système sérotoninergique a été observé dans la dépression majeure. Une réduction de la synthèse de la sérotonine a été mis en évidence avec une diminution de son précurseur : le 5-hydroxytryptophane. La synthèse de sérotonine se retrouve d'ailleurs diminuée dans le cortex cingulaire antérieur impliqué dans le contrôle des émotions [69].

Les autorécepteurs de type 5-HT1A, 5-HT1B ou 5-HT1D vont exercer un rétrocontrôle négatif en diminuant la libération ainsi que la synthèse de sérotonine. Ils permettent ainsi l'homéostasie sérotoninergique. La diminution de la concentration synaptique en 5HT entraine une modulation du nombre de récepteurs post-synaptique (pour capter un maximum de 5HT) : le nombre de récepteurs est plus important c'est la *up-regulation*. Lors de l'introduction d'un traitement antidépresseur, une désensibilisation de ces récepteurs n'est pas immédiate. La *down-regulation,* qui repose sur la diminution de l'expression des récepteurs 5-HT, est progressive [70,71].

1.4. La relation des systèmes monoaminergiques

Les systèmes monoaminergiques peuvent expliquer de nombreux symptômes comportementaux de la dépression, tels que la perte de vigilance, l'anhédonie, la fatigue et l'agitation [62]. Une interconnexion existe entre les trois systèmes monoaminergiques (figure 4). Le noyau du raphé, point de départ du système sérotoninergique, se projette vers le *locus coeruleus* et l'aire tegmentale ventrale par l'intermédiaire de neurones GABAergiques.

- Une stimulation du récepteur 5-HT2A stimule la transmission GABAergique inhibant l'activité du *locus coeruleus* donc la transmission noradrénergique.
- Une stimulation du récepteur 5-HT2C va entraîner de la même manière la transmission GABAergique responsable d'une inhibition de l'activité de l'aire tegmentale ventrale et donc de la transmission dopaminergique.

Le *locus coeruleus* stimule les noyaux du raphé par l'intermédiaire de récepteurs $\alpha 1$ adrénergique et l'aire tegmentale ventrale peut les inhiber par l'intermédiaire des récepteurs D2 [61].

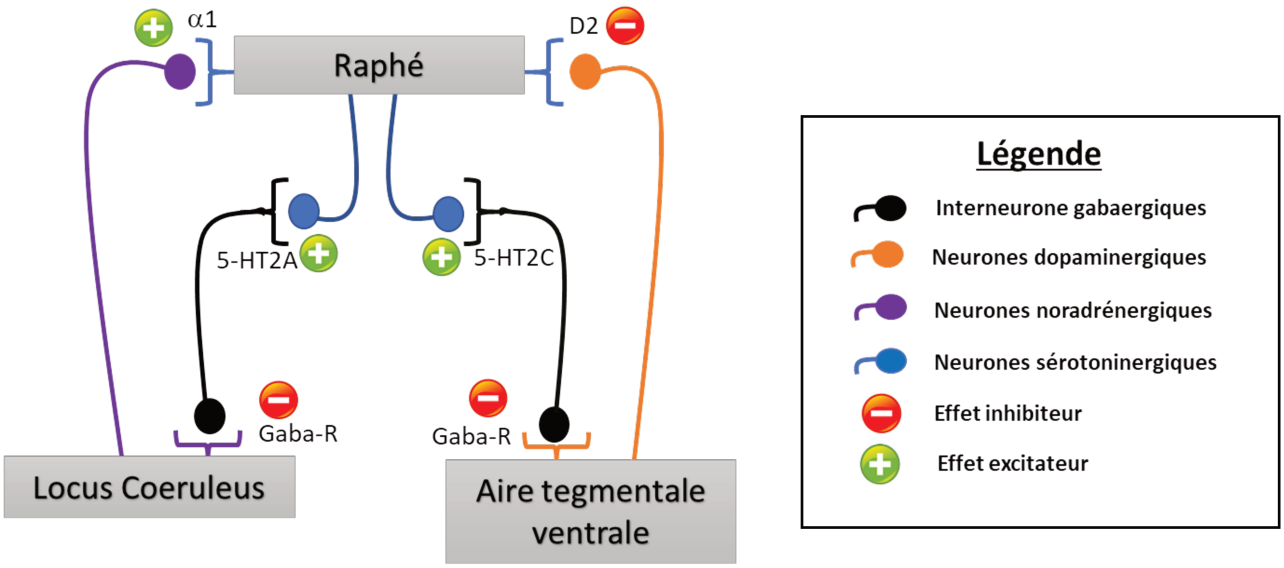


Figure 4 : Interconnexion des différents systèmes monoaminergiques (d'après Tritschler, 2018)

Pour avoir un antidépresseur idéal, il faudrait que celui-ci se comporte comme agoniste ou antagoniste suivant le type de récepteur à la sérotonine (tableau 5).

Tableau 5 : Action sur les différents récepteurs à la sérotonine pour exercer une action antidépressive

Récepteur	Action pour obtenir une action antidépressive	Commentaires explicatifs
5-HT1A	Agoniste	Les agonistes permettraient, administré d'une façon chronique, une désensibilisation des autorécepteurs 5HT1A/1B engendrant une transmission sérotoninergique plus importante [61,64].
5-HT1B	Agoniste	
5-HT1D	Agoniste	
5-HT2A	Antagoniste	Un antagoniste augmenterait de la transmission noradrénergique [61].
5-HT2B	Agoniste	Un agoniste permettrait de favoriser la neurogénèse hippocampique [72].
5-HT2C	Antagoniste	Un antagoniste augmenterait la libération de la noradrénaline et de la dopamine dans le cortex frontal [61].
5-HT3	Antagoniste	Un antagoniste augmenterait la transmission dopaminergique mésolimbique [61].
5-HT4	Agoniste	Un agoniste 5-HT4 favoriserait la neurogénèse hippocampique [73,74].
5-HT6	Antagoniste/Agoniste	L'effet antagoniste et l'effet agoniste amène tous les deux une action antidépressive. Des études futures sont nécessaires pour explorer davantage le rôle de ce récepteur [67].
5-HT7	Antagoniste	Un antagoniste permettrait de limiter l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes au niveau hippocampique [67].

2. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) fait intervenir comme son nom l'indique, l'hypothalamus, l'hypophyse et le cortex surrénalien. La sécrétion de la vasopressine et la corticolibérine par l'hypothalamus va activer la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse antérieure stimulant le cortex surrénalien et permettant la sécrétion des glucocorticoïdes. Ceux-ci vont réguler l'humeur et exercer une rétro-inhibition sur l'hypothalamus. Une perturbation de cet axe entraîne des perturbations dans la régulation de l'humeur et de la cognition. [75]

Lors d'une dépression, une hyperactivité de l'axe HHS est observée. De plus, le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes est diminué [76]. Cette hyperactivité entraîne une hypertrophie de l'hypophyse et des surrénales et une réduction des structures limbiques et du volume de l'hippocampe, qui possède un rôle important dans le contrôle de l'humeur. De plus une hypercorticosolémie entraîne une perturbation des systèmes monoaminergiques notamment de la dopamine, de la sérotonine ainsi que de la noradrénaline [77].

L'application de stress chronique sur des rongeurs induit l'atrophie des neurones de l'hippocampe, un raccourcissement de la longueur des dendrites et une diminution de leurs ramifications. L'administration répétée de glucocorticoïdes a démontré les mêmes effets [78].

3. L'hypothèse de la neurogénèse et de l'implication du Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau

Une « niche neurogène » est une région cérébrale où de nouveaux neurones sont formés tout au long de la vie. L'une d'entre-elle est la zone sous-granulaire du gyrus denté, situé dans l'hippocampe. Il s'agit d'une région cérébrale communiquant avec plusieurs régions cérébrales dont l'hypothalamus et l'amygdale. Elle est impliquée dans la mémoire et l'humeur. Une diminution de son volume par une diminution du processus de neurogénèse entraînerait des perturbations de l'humeur. Il s'agit de l'hypothèse de la neurogénèse pouvant expliquer une partie de la physiopathologie de la dépression [79].

De nombreuses découvertes suggèrent le rôle crucial de la neurogénèse hippocampique dans la physiopathologie de la dépression. En effet :

- La neurogénèse hippocampique est diminuée chez les sujets dépressifs [80].
- Les médicaments antidépresseurs induisent une augmentation de la neurogénèse hippocampique. De plus, il améliore la neurogénèse avec un « temps de latence » similaire à celui du délai entre l'administration d'antidépresseurs et l'efficacité clinique chez l'Homme [79].
- Une augmentation induite expérimentalement de la neurogénèse hippocampique atténue la capacité du stress à induire un syndrome de type dépressif [79].

Cependant, la neurogénèse ne peut être la seule cause de dépression car une rémission peut également être induite indépendamment de la neurogénèse [81].

Le BDNF ou Facteur neurotrophique dérivé du cerveau fait partie de la famille des neurotrophines. Ce sont des protéines liées aux facteurs de croissance nerveuse ayant un intérêt majeur dans les processus d'apprentissage et de mémorisation à long terme. Abondant en périphérie et dans le cerveau, le BDNF est associé à la plasticité cérébrale en permettant la différenciation cellulaire, la connectivité, la croissance et la réparation neuronale [82].

Dans les comportements dépressifs induits par le stress, une diminution des niveaux de BDNF est observée au niveau hippocampique [83]. Un stress chronique diminue la transcription de la région de l'ADN codant pour le BDNF en ARNm par augmentation de la méthylation des histones. De ce fait, l'expression du BDNF est diminuée et son activité affaiblie. Ainsi, la morphologie neuronale au sein de l'hippocampe est modifiée [84,85].

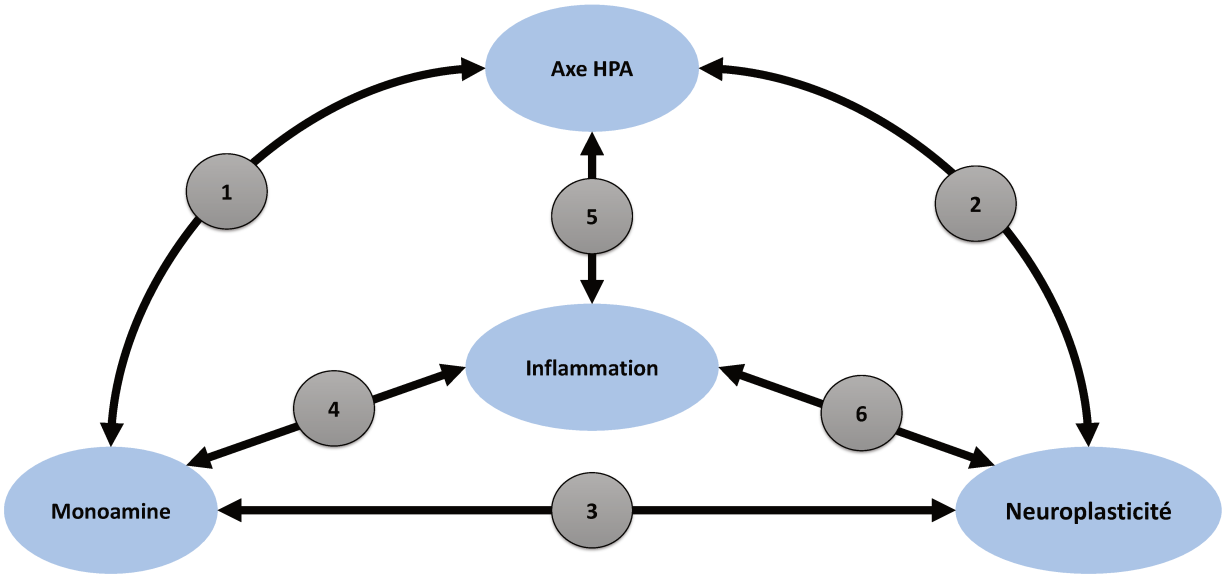
4. Le processus inflammatoire

Depuis les années 2000, des études ont émis l'hypothèse que la dépression majeure pouvait parfois découler d'un processus inflammatoire. En effet, près de 30% des patients atteints de troubles dépressifs caractérisées présente une réponse inflammatoire perturbée [86]. Les personnes déprimées présentent une neuro-inflammation accrue au niveau de l'hippocampe et du cortex cingulaire préfrontal et antérieur par rapport aux personnes non-déprimées [87]. Cette neuro-inflammation est d'autant plus importante si les troubles dépressifs ne sont pas

traités [88]. De plus, chez les sujets déprimés, des protéines impliquées dans l'inflammation sont en concentration supérieure (IL-1, d'IL-6 et de protéine C réactive) [89].

Cette théorie de l'inflammation pourrait expliquer l'effet antidépresseur de certains principes actifs anti-inflammatoires. Par exemple, la minocycline, un analogue de la tétracycline possèdant des propriétés anti-inflammatoire, antiapoptotique et antioxydante, aurait un effet antidépresseur [90,91]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont également montré des propriétés antidépressives comparé au placébo [92] .

5. Le lien entre les différentes théories physiopathologiques



1) Une hyperstimulation de l'axe HPA entraînerait une diminution de la transmission sérotoninergique [93].

2) La neurogénèse hippocampique, lorsqu'elle n'est pas perturbée, entraîne une inhibition de l'hypothalamus. L'axe HPA est également diminué. Cela contribue au contrôle de l'humeur [79].

3) Des études ont montré que la perfusion de BDNF dans le mésencéphale, près de la substance grise périaqueducale et des noyaux de raphé dorsal et médian, produirait

une activité accrue des systèmes monoaminergiques tels que la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Cette activité entraînerait une activité antidépressive [94].

4) La présence de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF-α et l'INF-γ) augmenterait la production de kynurénine à partir du tryptophane alimentaire. Celui-ci ne pourrait donc pas intervenir dans la synthèse de sérotonine provoquant ainsi une diminution de la transmission sérotoninergique [95,96]. Cependant, ce lien est remis en question par plusieurs études qui ne trouve aucune variation concernant la synthèse de sérotonine [97].

5) Il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires favorisaient l'activation de l'axe HPA et provoquent la libération de glucocorticoïde. Le stress chronique peut entraîner un basculement des glucocorticoïdes vers des effets pro-inflammatoires [81].

6) Un état inflammatoire neuronale favorisent les dommages neuronaux et l'apoptose [95]. Une élévation de certaines cytokines inflammatoires est néfaste pour la neurogénèse, par exemple, une augmentation d'IL-6 est associée à un diminution de la matière grise de l'hippocampe [98]. Une augmentation de TNF-Alpha exercerait un effet antineurogène [99]. De plus, on remarque qu'une diminution de l'état inflammatoire restaure la neurogénèse hippocampique [100].

6. Les particularités physiopathologiques observées chez les personnes âgées

Le processus de vieillissement est responsable d'une perturbation du système immunitaire périphérique et central, où certaines personnes âgées présentent un état chronique de neuro-inflammation. En effet, avec le vieillissement, l'activité immunitaire innée est majorée avec une production de cytokines pro-inflammatoires (Il-1β, IL-6 et TNF-α) continue et une diminution de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) favorisant la dérégulation de la réponse immunitaire [101].

La neuroplasticité est également altérée avec le vieillissement. Chez le sujet âgé, la concentration sérique de BDNF est plus faible chez les personnes plus jeunes [102]. Le volume de l'hippocampe est également diminué. Les sujets âgés sont donc plus à risque de développer un syndrome dépressif [103,104].

Troisième partie : Prise en charge de la dépression et ses particularités chez la personne âgée

1. La stratégie de prise en charge d'un EDC

La stratégie mise en place va dépendre de l'intensité de l'EDC et est indépendante de l'âge du patient (tableau 6).

Tableau 6 : Prise en charge de l'EDC selon son intensité (source : Haute Autorité de Santé)

Intensité de l'EDC	Prise en charge	Évaluation de la prise en charge	Résultat
Légère	Psychothérapie	4 à 8 semaines	Rémission Complète ou partielle : psychothérapie poursuivie.
			Persistance ou aggravation : Réévaluation du diagnostic et orientation vers un EDC d'intensité modérée.
Modérée	Psychothérapie +/- antidépresseur selon l'expertise du praticien et le choix du patient	4 à 8 semaines	Rémission complète : Poursuite du traitement antidépresseur pendant 6 mois à 1 an après rémission + psychothérapie.
			Rémission partielle : Antidépresseur réévalué (en termes de posologie ou de remplacement de thérapeutique) + psychothérapie.
			Persistance ou aggravation : Réévaluation du diagnostic et orientation vers un EDC d'intensité sévère.

Sévère	Psychothérapie + antidépresseur instauré systématiquement	4 à 8 semaines	Rémission complète : Poursuite du traitement antidépresseur pendant 6 mois à 1 an après rémission + psychothérapie.
			Rémission partielle ou persistance ou aggravation : prise en charge à reconsidérer par le psychiatre +/- hospitalisation.

2. La psychothérapie

2.1. Les différents types de psychothérapie

Les interventions psychothérapeutiques sont nombreuses. Les thérapies cognitivo-comportementales sont les plus documentées. Cependant, peu d'études comparatives des différentes approches existent. Il n'existe donc pas de recommandation valorisant une psychothérapie à une autre [105].

2.1.1. La psychothérapie de soutien

La thérapie de soutien n'est pas une thérapie codifiée. Elle peut être réalisée par un médecin généraliste, un psychiatre, un psychologue clinicien ou un psychothérapeute. Elle doit se faire avec empathie, confiance et se base sur l'écoute active. Elle permet également d'améliore l'adhésion au traitement [105].

2.1.2. La thérapie cognitivo-comportementale

Les thérapies cognitivo-comportementales permettent aux patients de détecter des comportements inadaptés face à une situation résultant d'un apprentissage lié à des expériences antérieurs similaires. Elles visent à établir un nouvel apprentissage permettant de remplacer le comportement inadapté par un comportement plus approprié [106].

2.1.3. La thérapie de résolution des problèmes

La première étape de cette thérapie est de définir le ou les problèmes puis de formuler des objectifs atteignables. L'attention est ensuite portée sur la recherche des solutions. Les inconvénients et les avantages pour chacune d'entre-elles seront évalués. La meilleure solution sera ensuite mise en place. Son impact sera ensuite évalué [107].

2.1.4. La thérapie psychodynamique

Cette thérapie repose sur l'hypothèse que les troubles psychiques, dont la dépression fait partie, trouvent leurs origines dans l'inconscient du patient. Le but est alors de rendre conscient les conflits et les traumatismes par la parole. Au cours de cette thérapie, le psychanalyste va interagir avec le patient pour l'aider à les analyser [105].

2.1.5. La thérapie Interpersonnelle

La thérapie interpersonnelle repose sur l'hypothèse que la dépression se produirait dans un contexte social et interpersonnel défavorable (conflits, deuils, changement de statut social…). Elle s'intéresse aux évènements se produisant dans la vie du patient et leur lien avec l'EDC du patient [105].

2.2. L'adaptation de la psychothérapie chez la personne âgée

Pour les psychothérapies, plusieurs aspects du vieillissement sont à prendre en compte notamment le ralentissement cognitif, la banalisation des symptômes, l'idée d'irréversibilité et d'incurabilité, la résistance au changement, le manque de motivation, les troubles cognitifs avérés, les handicaps sensoriels et la fragilité physique [108].

Le thérapeute doit, par conséquent, adapter son discours en le rendant plus compréhensible et le répéter dans le temps afin que la personne âgée comprenne et retienne ce qu'on attend d'elle. Demander au patient de reformuler les différentes idées développées permet de vérifier la bonne compréhension de celui-ci. Plusieurs adaptations sont possibles afin de conduire au mieux une thérapie chez le sujet âgé [108]:

- Raccourcir les séances en cas de fatigue.
- Ralentissement du débit verbal du thérapeute.

- Positionnement du patient en cas de problème auditif.
- Séance téléphonique en cas d'impossibilité pour le patient de se déplacer.
- Utiliser un tableau blanc afin de capter son attention.

3. Les antidépresseurs

3.1. L'efficacité et risque de la mise en place d'un antidépresseur

Des essais ont démontré l'efficacité des trois principales classes d'antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la monoamine oxydase) dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées par rapport à un placebo. Malgré le sous-traitement relatif des patients âgés déprimés, physiquement malades et dépendants dans les hôpitaux et les EHPAD, le traitement antidépresseur a un effet positif sur le pronostic de la dépression [109]. Aucune différence significative n'a pu être démontrée concernant une différence d'efficacité entre les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [110].

Cependant, la mise en place d'un traitement doit se faire en regard de la balance bénéfice-risque or les ruptures thérapeutiques sont plus fréquents avec les ATC qu'avec les ISRS [111]. En effet, les ATC sont moins sélectifs que les ISRS et sont par conséquent beaucoup plus sujets à des effets indésirables, notamment cardiaques.

3.2. Le choix de l'antidépresseur utilisé

Le choix se fait comme chez le sujet jeune. Il doit résulter de l'expérience antérieure du patient avec un antidépresseur, de ses comorbidités et des effets indésirables du traitement. Cependant, l'élaboration de la balance bénéfice-risque est plus complexe chez le sujet âgé du fait de risques multiples [105] :

- Risques de chute,
- Augmentation des troubles cognitifs,
- Majoration des effets-indésirables dû à une plus grande fragilité physique et mentale,
- Variation pharmacocinétique,
- Interactions médicamenteuses (fréquentes car cette population est souvent caractérisée par la polymédication).

Différents outils permettent d'établir la balance bénéfice-risque chez cette population sont présents dans le tableau 7.

Tableau 7 : outils d'aide à l'analyse d'ordonnance chez le sujet âgé

	Principe	Remarque
Laroche [112–114]	Repérage des médicaments potentiellement inappropriés avec proposition d'alternative thérapeutique ;	Adaptée au système de santé français Actualisation en 2021 ;
Critère de Beers [115]	Rassemble 3 catégories d'analyse : - Les médicaments à proscrire - Les médicaments à éviter dans le cas de certaines comorbidités - Les médicaments à utiliser en s'entourant de précautions.	Actualisé fréquemment Classification complexe, Temps long pour identifier les interactions dans la pratique courante.
Stopp/Start [116,117]	Critère STOPP : Principales interactions médicament-médicament et médicament-comorbidité ainsi que les Effets indésirables Critère START : Mise en place de prescriptions considérées comme appropriées selon l'état du patient.	Actualisé en 2015 Les omissions potentielles de prescription sont uniquement investiguées dans STOPP/START

3.3. L'instauration, l'évaluation et la durée du traitement

Il est recommandé d'instaurer le traitement antidépresseur à dose faible et d'augmenter la dose progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. L'effet des antidépresseurs chez le patient âgé se manifeste en général plus tardivement que chez le patient plus jeune. Il faut attendre idéalement 6 à 12 semaines après l'obtention de la dose minimale efficace afin d'évaluer le traitement en termes d'efficacité. Concernant la durée du traitement antidépresseur, il est souhaitable qu'il persiste au moins 1 an après la rémission afin d'éviter les risques de rechute en cas de comorbidités [105]. Ce délai peut être prolongé à 2 ans s'il s'agit du deuxième EDC du patient et de 3 ans s'il s'agit de son troisième ou plus [1]. Les symptômes comme les problèmes de sommeil et l'asthénie peuvent rétrocéder rapidement (deux à trois semaines) tandis que les symptômes d'ordre psychologique tels que la tristesse, les sentiments de dévalorisation sont plus lents à disparaître (quatre à six semaines) [118]. L'apparition des effets indésirables survient dès les premières semaines, bien avant

l'apparition des effets bénéfiques. Il convient de les anticiper et d'en informer le patient afin d'améliorer l'adhésion au traitement. Le patient et son entourage doivent être également informés du risque suicidaire lors des premières semaines de traitement [41].

3.4. La dépression résistante

Le fonctionnement des antidépresseurs est controversé dans certains cas. Leur mécanisme d'action repose presque intégralement sur l'hypothèse des monoamines et non sur les hypothèses basées sur l'inflammation, la neurogénèse ou le cortisol. Ainsi, certaines dépressions peuvent se voir insensibles aux antidépresseurs actuellement sur le marché. De nos jours, on estime à 30%, les patients réfractaires aux traitements actuels malgré une bonne observance [119]. Une dépression résistante est définie par l'échec de deux traitements antidépresseurs de deux classes thérapeutiques différentes [120].

En cas d'inefficacité d'un traitement, il faudra vérifier en premier lieu si l'observance est bien réalisée. Dans le cas où le traitement est bien conduit, un changement de thérapeutique peut avoir lieu. On peut soit rester dans la même classe thérapeutique mais avoir recours à une autre molécule ou changer de classe thérapeutique. La coprescription de deux antidépresseurs doit être uniquement réservé pour les dépressions résistantes [120].

3.5. Les différents antidépresseurs

Les antidépresseurs disponibles vont agir principalement sur les systèmes mettant en jeu des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine ou encore la noradrénaline. Cependant, ils ne vont interagir que très peu sur d'autres systèmes qui sont étroitement corrélés à la dépression.

3.5.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Les antidépresseurs tricycliques agissent sur quatre voies différentes de neurotransmetteurs [121]:

- Sur la voie sérotoninergique et noradrénergique : Ils bloquent la recapture de la sérotonine et de noradrénaline (SERT et NAT) au niveau présynaptique ce qui augmente la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

- Sur la voie cholinergique et histaminergique : Ils agissent comme antagonistes compétitifs sur les récepteurs post-synaptiques cholinergiques et histaminergiques.

Tableau 8 : Les antidépresseurs tricycliques en France (Source : Le Vidal consulté en 02/22)

Molécules	Spécialités
Amitriptyline	LAROXYL ® ELAVIL ®
Amoxapine	DEFANYL ®
Clomipramine	ANAFRANIL ®
Dosulépine	PROTHIADEN ®
Doxépine	QUITAXON ®
Imipramine	TOFRANIL ®
Maprotiline	LUDIOMIL ®
Trimipramine	SURMONTIL ®

Les effets indésirables sont nombreux avec notamment des effets anticholinergiques qui induisent un risque d'induire une sédation, une rétention urinaire, une constipation, un dérèglement de la thermorégulation, une constipation, des troubles visuels et une sécheresse buccale. Les effets antihistaminiques sont à l'origine d'une sédation et d'une prise de poids [122].

3.5.2. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)

L'action des IRSNa repose sur une inhibition à la fois de la recapture de la sérotonine (inhibition du transporteur de la sérotonine SERT) mais également celle de la noradrénaline (inhibition du transporteur de la noradrénaline NAT). Cette double action rend les IRSNa intéressants dans le traitement de la dépression avec déficience cognitive car un déséquilibre des systèmes sérotoninergiques et adrénergiques peut contribuer aux déficits cognitifs [123]. Cependant, du fait de leurs effets noradrénergiques périphériques, une hypertension artérielle peut survenir. Ils ont peu d'activité sur les récepteurs atropiniques ou histaminiques H1.

Tableau 9 : Les ISRNa en France (source : Le Vidal consulté en 02/22)

Molécules	Spécialités	Remarques
Duloxetine [124]	CYMBALTA ®	Même posologie que chez le sujet jeune. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, maladie hépatique et hypertension non contrôlée.
Venlafaxine [125]	EFFEXOR ®	Même posologie que chez le sujet jeune. Avec prudence dans le cas d'une insuffisance rénale.
Milnacipran [126]	IXEL ®	Même posologie que chez le sujet jeune. Avec prudence dans le cas d'une insuffisance rénale. Contre-indiqué dans les troubles urétroprostatiques [127].

Les ISRNa ont peu d'effets anticholinergiques. Cependant, agissant sur plusieurs récepteurs, certains effets indésirables peuvent être recensés :

- Hypertension artérielle : effet noradrénergique périphérique.
- Nausée et vomissement : effet sérotoninergique périphérique.
- Sédation, étourdissement et céphalées (Venlafaxine et Duloxetine) : effet anti-H1 central.
- Hyponatrémie entraînant des confusions : effet sérotoninergique potentiel entrainant une augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique [128].
- Saignements : effet sérotoninergique (déplétion de la sérotonine intraplaquettaire entraînant une altération de l'agrégation)[129].

3.5.3. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) vont, comme leur nom l'indique, bloquer la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique en inhibant spécifiquement le transporteur de la sérotonine (SERT). La sérotonine reste dans la fente synaptique et stimule ses récepteurs au niveau post-synaptique pendant une période prolongée [130].

Ils sont caractérisés par une bonne tolérance car ils sont très sélectifs en comparaison avec les antidépresseurs tricycliques, les IMAO ou encore les ISRNa ce qui leur permet d'avoir un effet moindre sur les transmissions adrénergiques, histaminergiques et cholinergiques. De plus, ils ne bloquent pas les récepteurs α1 périphériques et n'ont pas d'effet anti-H1 [130].

Tableau 10 : Les ISRS en France (Source : Le Vidal consulté en 02/22)

Molécules	Spécialités	Remarques
Citalopram [131]	SEROPRAM ®	Risque torsadogène (surveillance clinique et électrocardiogramme) Contre-indiqué en cas d'allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et en association avec d'autres traitements fortement torsadogènes.
Escitalopram [132]	SEROPLEX ®	
Fluvoxamine [133]	FLOXYFRAL®	Inhibiteur puissant du CYP1A2 et du 2C19. Légèrement sédatif.
Fluoxétine [134]	PROZAC®	Demi-vie la plus longue (96 à 144 h) et inhibiteur puissant du cytochrome P450 2D6 et modéré des CYP1A2, 2C9, 2C19 et 3A4. Peut entraîner une perte de poids et inappétence par son effet psychoactif (attention sujet âgé dénutri) ;
Paroxétine [135]	DEROXAT ®)	Inhibiteur puissant du cytochrome P450 2D6 et modéré du 1A2. Survenue plus fréquente d'un syndrome extrapyramidal. Présente des propriétés atropiniques.
Sertraline [136]	ZOLOFT®	Non torsadogène, demi-vie courte, inhibition modérée de l'isoforme 2D6.

Cependant, il faut tenir compte que le citalopram et l'escitalopram comportent un risque chez les patients ayant des antécédents de problèmes cardiaques car l'utilisation de ces ISRS augmente le risque de torsade de pointe du fait de leur potentiel allongement de l'espace QT. Selon le profil de tolérance, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline peuvent induire des

dysfonctionnements sexuels dont une baisse de la libido, des insomnies et des troubles digestifs (nausées, vomissements) en début de traitement [137].

La paroxétine est l'ISRS entraîne le plus d'effets anticholinergiques mais ceux-ci restent néanmoins plus faibles que les imipraminiques. Les conséquences de cette action anticholinergique sont des troubles de la vision, une rétention urinaire, une constipation, une sécheresse buccale et une augmentation de la confusion [151].

3.5.4. Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)

Les IMAO ont pour rôle d'inhiber l'activité de l'enzyme monoamine oxydase qui dégrade la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine et la tyramine. Ils entraînent ainsi une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs [139].

Tableau 11 : les IMAO en France (Source : Le Vida consulté en 02/22l)

Type	Molécules	Spécialités
IMAO non sélectif	Iproniazide	MARSILID ®
IMAO A	Moclobémide	MOCLAMINE ®

Les IMAO sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque décompensée et une insuffisance hépatique.

La consommation de produits riches en tyramine doit être évitée même après deux semaines d'arrêt. En effet, les IMAO entraînent par leur mécanisme d'action une diminution de leur dégradation. Une forte concentration de tyramine entraîne une élévation soudaine de la tension artérielle pouvant entraîner une hémorragie cérébrale. Cet effet se nomme « l'effet tyramine », « l'effet fromage » ou le « cheese-effect » [139]. Parmi les aliments riches en tyramine, nous pouvons citer [140,141]:

- Certains fromages : gruyère, emmental, brie, camembert, …
- Les boissons alcoolisées : particulièrement le vin rouge comme le chianti, certaines bières (y compris sans alcool car présence de levure).
- Levure et pain au levain.
- Les abas de volaille.
- Les aliments fumés : poissons, jambons, saucissons, …

La tyramine augmente également avec le murissement des aliments. Il convient de privilégier les aliments frais (notamment les fruits et légumes ».

Il est contre-indiqué avec de nombreux médicaments [139]:

- Les ISRS (*période de watch-out à respecter lors d'un changement d'antidépresseur de 24h pour passer du moclobémide vers un autre antidépresseur et de 14 jours pour passer de l'Iproniazide à un autre antidépresseur* [142]), les médicaments adrénergiques et sérotoninergiques, la péthidine, le tramadol, les triptans, le dextrométorphane à cause du risque de survenue de syndrome sérotoninergique.
- La réserpine qui lors d'une co-administration peut entraîner une agitation, de l'hypertension artérielle et un risque plus élevé de convulsions.

3.5.5. Les antidépresseurs tétracycliques

La miansérine (ATHYMIL®) est un antidépresseur tétracyclique de deuxième génération. Il possède une activité d'antagoniste au niveau des auto- et hétéro-récepteurs présynaptiques 5HT2 et $\alpha 2$ ce qui a pour conséquence d'augmenter la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique [143].

La Mirtazapine (NORSET®) est également un antidépresseur tétracyclique aussi connu pour être un antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique. Elle inhibe les récepteurs présynaptiques centraux $\alpha 2$ ce qui a pour effet une libération accrue de noradrénaline. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT1, les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 étant bloqués par la mirtazapine. Elle est également un antagoniste puissant des récepteurs H1 ce qui lui permet d'avoir un effet sédatif et calmant et d'entraîner une prise de poids importante. Cependant, elle n'agit pas sur la recapture des neurotransmetteurs et possède une activité très faible en tant que bloqueur des canaux sodiques et calciques et en tant qu'anticholinergique [144].

Les effets indésirables les plus courants sont des étourdissements, une vision floue, une somnolence, une prise de poids, une bouche sèche et une constipation [143]. Possédant un effet antihistaminique, ils sont à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. Leur prise doit se faire au coucher. Un risque d'hypotension orthostatique est également rapporté ce qui augmente le risque de chute [145]. Chez le sujet âgé, des cas exceptionnels d'agranulocytose

ont été rapportés avec la miansérine. Un contrôle de l'hémogramme est donc recommandé, notamment lorsque le malade présente de la fièvre, une angine ou d'autres signes d'infection [146]. Il convient aussi de réaliser une attention particulière au patient présentant une fonction rénale et/ou hépatique altérée. En effet, l'élimination de la mirtazapine par l'organisme et en corrélation avec la clairance à la créatinine et les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ont montré un défaut de clairance de la mirtazapine pouvant aller jusque 30% [144].

3.5.6. La vortioxétine

Arrivé en France en 2016, la vortioxétine (BRINTELLIX®) est un antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT1D et 5-HT7, un agoniste partiel du récepteur 5-HT1B et un agoniste des récepteurs 5-HT1A. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. On estime qu'il agit à la fois sur la modulation des récepteurs sérotoninergiques et sur l'inhibition du transporteur de la sérotonine. Ayant une liaison plus forte pour le récepteur 5-HT1B que les ISRS, son profil pharmacologique est considéré comme nouveau. Il est donc classé dans la catégorie « autres antidépresseurs » et parfois appelé « Antidépresseur multimodal » [147], [148].

3.5.7. La tianeptine

La tianeptine (STABLON®) possède un mécanisme d'action qui diffère des autres antidépresseurs. En effet, elle n'est pas un ISRS mais une molécule ayant l'effet inverse, celui d'augmenter le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe [149]. Mais son mécanisme d'action ne se résume pas uniquement à l'hypothèse des monoamines mais également sur celle de la neuroplasticité [150]. La tianeptine réduit l'atrophie des dendrites neuronales induite par le stress. Elle augmenterait l'expression du BDNF dans l'amygdale ce qui permettrait d'améliorer la plasticité synaptique [151]. De plus la tianeptine agirait sur l'axe HHS en diminuant le taux d'ACTH et de cortisol. Étant donné que les patients souffrant de dépression présentent généralement un taux de cortisol élevé, cet effet pourrait en partie expliquer l'activité antidépressive de la tianeptine [152].

Elle ne possède pas d'effets indésirables cognitifs, psychomoteurs et cardiovasculaires. Elle n'a pas d'effet néfaste sur le sommeil et le poids corporel. L'avantage relevée est qu'elle a un

profil pharmacocinétique favorable. Sa biodisponibilité est élevée, son métabolisme non dépendant du cytochrome p450 et son élimination rapide. Le cytochrome p450 n'intervenant pas, elle est sujette à moins d'interactions médicamenteuses. Cependant, elle est associée à un risque d'abus et de pharmacodépendance et est en France assimilée stupéfiant depuis septembre 2012. Il convient donc de réévaluer rigoureusement la balance bénéfice-risque chez les personnes avec des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool [153].

3.5.8. L'agomélatine

L'agomélatine (VALDOXAN®) est à la fois un agoniste des récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2 et comme un antagoniste des récepteurs 5-HT2C qui lui permettrait d'avoir un effet antidépresseur (tableau 7) [154]. L'agomélatine améliore le sommeil sans provoquer de sédation diurne. De plus, elle possède peu d'effets indésirables sexuels et cardiaques et la prise de poids est minime durant le traitement [155].

Avant et après sa commercialisation, l'hépatotoxicité de l'agomélatine a été soulevée. Des lésions hépatiques associées à de fortes élévations, cliniquement significatives, des transaminases ont été observées chez de nombreux patients ce qui en fait un effet indésirable courant. Des hépatite cytolytiques ont également été signalées pour 1 personne sur 1 000 à 10 000 ce qui en fait un effet indésirable plus rare [156].

3.5.9. L'eskétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Administrée par voie intraveineuse en raison d'une faible biodisponibilité orale, elle est utilisée comme anesthésique et analgésique. L'énantiomère S-kétamine aurait une affinité plus élevée pour le récepteur NMDA et induirait moins d'effet de somnolence, de léthargie et de troubles cognitifs en comparaison à l'énantiomère R-kétamine.
L'administration par voie intranasale de l'eskétamine est moins invasive et moins douloureuse qu'une injection et sa biodisponibilité et meilleure que celle observée lors d'une administration par voie orale [157].

Le mécanisme d'action permettant de comprendre son activité antidépressive est encore mal connu. Cependant, il serait expliqué par une action sur la plasticité cérébrale. L'eskétamine augmenterait la production de BDNF par une cascade de signalisation engendrée par sa liaison aux récepteurs NMDA. En tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, l'eskétamine produit une augmentation transitoire de la libération de glutamate, conduisant à des augmentations de la stimulation des récepteurs à l'acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPAR) qui pourraient contribuer à la restauration de la fonction synaptique dans les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel [157].

L'eskétamine (SPRAVATO®) est utilisée uniquement dans les EDC résistants après échec d'au moins deux antidépresseurs de deux classes différentes et dont l'usage d'électroconvulsivothérapie est contre-indiquée ou inefficace. C'est un médicament stupéfiant dont la prescription est réservée aux psychiatres et dont l'usage est hospitalier. En effet, son administration nécessite une surveillance étroite de la tension artérielle car des crises hypertensives peuvent survenir. De plus, son administration peut entraîner un trouble dissociatif du patient accompagné de déréalisation, d'une dépersonnalisation, d'illusions et d'une distorsion temporelle disparaissant spontanément 90 minutes après administration et diminuant en intensité lors de traitements répétés [158]. Le traitement par eskétamine doit être co-administré avec un ISRS ou un IRSNa chez les patients de moins de 65 ans [159].

3.6. Les recommandations chez le sujet âgé

Le traitement de première intention va reposer sur l'utilisation des ISRS [160]. La sertraline puis le citalopram et l'escitalopram sont les ISRS de premier choix pour le sujet âgé du fait de leur demi-vie courte (versus fluoxétine) ainsi que leurs faibles interactions médicamenteuses (versus fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine) [161]. La paroxétine est présente dans les critères de Beers qui déconseille son utilisation à cause de ces effets anticholinergiques mais également sédatifs [162].

En alternative aux ISRS, les ISRNa peuvent être utilisés [160]. L'efficacité dans la dépression chez les sujets âgés ne diffère pas des ISRS cependant, l'incidence des effets indésirables

(nausées, vertiges, somnolence, transpiration) est plus élevée avec l'utilisation des IRSNa [163].

La miansérine et la mirtazapine, contrairement aux antidépresseurs tricycliques, présentent peu d'effets anticholinergiques et cardiovasculaires aux doses thérapeutiques et aurait une action régulatrice du sommeil et anxiolytique. Ils seraient donc intéressants chez les personnes ayant des troubles du sommeil au cours des états anxieux et peuvent être utilisés en alternative des ISRS [160,161]. De plus, certains effets indésirables peuvent être utilisés avec avantage. En effet, étant de puissants anti-H1, cela leur permet d'augmenter l'appétit chez les patients ayant perdu du poids [164].
La vortioxétine serait également intéressante chez le sujet âgé en alternative des ISRS grâce à son effet pro-cognitif observé sur les modèles animaux lors des études cliniques. Il améliorerait la mémoire, la cognition et les fonctions exécutrices mais des études scientifiques restent à être menées pour confirmer cet effet [165].

La classe des antidépresseurs tricycliques est un traitement de deuxième intention. Ils sont connus comme des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées selon la liste Laroche [166] et les critères de Beers [162] à cause de leurs effets anticholinergiques. Selon les critères STOPP/START, toujours à cause de leurs effets anticholinergiques importants, ils ne doivent pas être utilisés en présence d'une démence, d'un glaucome à angle fermé, d'un trouble de conduction cardiaque, d'un prostatisme/antécédent de globe vésical et en concomitance de plusieurs médicaments à effets anticholinergiques (antihistaminique de première génération, antispasmodiques intestinaux et vésicaux). Ils sont ainsi contre-indiqués dans de nombreuses pathologies rencontrées chez le sujet âgé notamment chez les patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate et glaucome à angle fermé [167].

La tianeptine et l'agomélatine sont recommandés en troisième intention en raison respectivement du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine et de la toxicité hépatique de l'agomélatine [160]. Cependant, en plus du risque d'hépatotoxicité, l'agomélatine n'a pas d'effet documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par conséquent, l'agomélatine est contre-indiquée chez les patients de cette tranche d'âge [168,169].

Les IMAO sont divisés en deux classes : les non sélectifs qui sont irréversibles (iproniazide) et les sélectifs de la MAO A (moclobémide) qui eux sont réversibles. Lors de leur utilisation, la préférence ira donc pour le moclobémide qui est sans action anticholinergique. Une surveillance de la tension artérielle doit être réalisée, particulièrement chez la personne âgée. En effet, l'hypotension est l'effet indésirable le plus remarqué. Chez les personnes âgées, les IMAO restent cependant peu utilisés. Ils sont utilisés uniquement en dernière intention [118].

Il n'a pour le moment pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'eskétamine chez les sujets de plus de 65 ans [170].

4. L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie

L'effet antidépresseur de cette technique est la conséquence de crises convulsives répétées qui sont provoquées par un choc électrique transcrânien administré sous anesthésie générale et après curarisation. La curarisation permettant de limiter les risques traumatiques des convulsions. L'anesthésie générale, quant-à elle, permet d'éviter l'angoisse du patient lié à la paralysie de ses muscles respiratoires suite à la curarisation [171]. Le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé cependant, il semblerait que l'effet résulte d'une libération de plusieurs neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Une augmentation de BDNF est également observée avec une augmentation du flux sanguin dans le lobe temporal et pariétal. L'efficacité de l'ECT est observée dans 60 à 70% des cas. [172]

Le nombre de séances d'ECT nécessaire varie de 6 à 12 séances, avec une fréquence moyenne de trois fois par semaine. [173] Avant chaque séance d'ECT, il est nécessaire de faire uriner le patient pour éviter une rupture vésicale et d'enlever tout corps étranger de la cavité buccale (prothèse, chewing-gum, etc). Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures. L'ECG, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation du sang en oxygène sont surveillées pendant la totalité de la séance. Certains médicaments non indispensables sont à éviter car peuvent influer sur l'efficacité de l'ECT (benzodiazépines, hypnotiques, sédatifs, anticonvulsivants, lidocaïne, réserpine, lithium et théophylline). Ils sont donc à éviter la veille au soir et le matin avant la séance. [171]. Un syndrome confusionnel, une amnésie des faits produits durant l'ECT et une amnésie rétrograde peuvent survenir [174].

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est principalement indiquée dans les dépressions résistantes aux traitement pharmacologiques ou lorsque la prise en charge d'un traitement médicamenteux ne peut pas être mis en place (risque vital à court terme ou état de santé du patient incompatible). Chez le sujet âgé, l'ECT serait mieux tolérée que certains traitements antidépresseurs notamment les imipraminiques. Cependant, il faudra bien tenir compte de l'augmentation du seuil convulsif avec l'âge et donc adapter l'intensité du stimulus [171].

5. La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée (rTMS)

La rTMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui module la neurophysiologie cérébrale par l'intermédiaire d'impulsions électromagnétiques. Son effet antidépresseur provient de son activation du cortex préfrontal gauche et de son inhibition du cortex préfrontal droit (hypométabolisme du cortex préfrontal gauche et hypométabolisme du cortex préfrontal gauche dans la dépression) mais également de son effet activateur sur la neurotransmission dopaminergique [175].

L'intérêt et l'apport thérapeutiques de la rTMS au sein de la stratégie de prise en charge chez des patients adultes atteints de dépression pharmacorésistante n'est pas encore définie en France [176,177].

6. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans le bon usage du médicament chez la personne âgée. En développant une bonne relation avec le patient, celui-ci va se rendre toujours dans la même pharmacie ce qui permet d'assurer la cohérence des soins. Le pharmacien d'officine est également le professionnel de santé le plus accessible pour le patient. Il fournit des informations concernant les médicaments, contrôle l'observance, assure la liaison entre les médecins et les autres professionnels de santé et détecte les interactions avec les différents traitements pris par le patient, les contre-indications, les surdosages, les problèmes galéniques et les intolérances perçus par le patient. [178].

6.1. La surveillance de l'observance

L'observance est l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant une prise en charge thérapeutique [179]. Après 75 ans, on estime à 87% les personnes âgées préparant seules leurs médicaments. Chez les 13% restants, le traitement est préparé par un aidant (pouvant être un(e) IDE). Cependant, 80% des personnes âgées ne suivent pas rigoureusement la posologie par oubli de prise, par erreur de dosage ou par non prise volontaire [180]. Dans la prise en charge de la dépression, l'antidépresseur doit être pris chaque jour sans interruption. L'observance du traitement de fond est donc un point fondamental de la prise en charge médicamenteuse [181]. Le pharmacien d'officine a la possibilité d'évaluer l'observance à l'aide du questionnaire de la sécurité sociale. Il s'agit d'un questionnaire de six questions applicables chez le sujet âgé.

Les facteurs de risques d'une mauvaise observance sont multiples [182].

- En lien avec le patient : dépression, trouble cognitif, incapacité fonctionnelle (vision, troubles moteurs, problèmes dentaires, douleurs), perte d'autonomie, isolement social et familial.
- En rapport avec le traitement : polymédication (>4 médicaments), fréquence journalière des prises, fréquence ou crainte d'effets indésirables.
- En rapport avec la relation patient-soignant : mauvaise qualité de la relation avec le médecin, le pharmacien et les autres soignants, prescripteurs multiples.

Une mauvaise observance peut être intentionnelle. Le patient décide de ne pas prendre son traitement pour diverses raisons (perception du traitement comme n'étant pas nécessaire, comme ayant trop d'effets indésirables…). A l'inverse, une mauvaise observance peut également être non intentionnelle lors d'une mauvaise compréhension du traitement par le patient ou lorsqu'il n'est physiquement pas capable de le prendre (difficulté à retirer les blisters) [182].

Le pharmacien d'officine peut remarquer la mauvaise observance à l'aide du dossier pharmaceutique et peut également améliorer l'observance du patient âgé de diverses manières [178]:

- Détecter la capacité de la personne âgée à adhérer à un protocole thérapeutique en remarquant certaines déficiences : dextérité affaiblie, manque de force dans la main, altération cognitive ou de la vision, trouble de la déglutition.

- Enseigner aux patients comment prendre certains médicaments (les traitements sous forme de goutte, possibilité ou non d'ouvrir une gélule ou de broyer un comprimé, expliquer si nécessaire le fonctionnement du coupe-comprimé, préciser le moment de prise).

- Vérifier la compréhension du traitement en posant des questions ouvertes au patient (Quand allez-vous prendre ce médicament ? Comment allez-vous prendre ce médicament ? Quel est l'intérêt selon vous de ce médicament ? ...)

- Vérifier que le traitement est reconnaissable par le patient (s'assurer que le traitement possède le même packaging, éviter le changement de laboratoire, expliquer au patient en cas de changement, noter le nom de princeps si nécessaire).

- Faire un plan de prise adapté à toutes ces notions (galénique, horaire de prise adaptée, informations sur les modalités de prise, écrire DCI et princeps…) avec proposition pilulier / alarme.

- Reprendre toutes ces notions avec l'aidant.

6.2. La surveillance de la survenue d'effets indésirables et leur résolution

Du fait d'une modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique du médicament chez la personne âgée, les effets indésirables d'un traitement médicamenteux sont plus fréquents. Il faut se montrer vigilent quant-aux effets cardiovasculaires (hypotension orthostatique, trouble du rythme cardiaque, œdèmes et flush), aux atteintes neurologiques comme la confusion, aux risques de chute, aux troubles ioniques, aux troubles digestifs, à l'anorexie et aux troubles urologiques tels que la rétention ou l'incontinence vésicale pouvant être causé par certains traitements antidépresseurs [180].

Le pharmacien d'officine doit se montrer vigilant à plusieurs niveaux pour détecter et prévenir les effets indésirables des traitements antidépresseurs :

- La précision du moment de prise : Il est important pour les antidépresseurs par exemple, les antidépresseurs tricycliques doivent être pris au coucher ce qui permet

de diminuer les effets indésirables durant la journée et de diminuer le risque de chute dus à une diminution artérielle et aux risques sédatifs. Les ISRS ou les IMAO sont quant-à eux pris de préférence le matin pour éviter l'effet stimulant et l'insomnie [183]. Il faudra déterminer les moments de prise au cas par cas avec le patient.

- La survenue de syndrome sérotoninergique : la survenue d'un syndrome sérotoninergique est favorisée par l'association de plusieurs molécules agissant sur le système sérotoninergique comme les antidépresseurs et les neuroleptiques. De ce fait, la coprescription d'antidépresseurs ou leur association avec des neuroleptiques, du lithium, de la buspirone ou encore des opioïdes est déconseillée. Les symptômes apparaissent dans les 24 heures suivant l'ingestion d'un médicament affectant les récepteurs de la sérotonine. Le patient peut alors présenter une confusion, de l'anxiété, des tremblements ou spasmes musculaires, une fréquence cardiaque élevée, une hypo ou hypertension artérielle, une hypersudation, des frissons, des vomissements et une diarrhée. Le patient peut se plaindre de plusieurs de ces symptômes, il faudra se montrer vigilant quant-à ses plaintes. Une réévaluation de la balance bénéfice risque doit être établie par le prescripteur après chaque ajout de médicament pouvant agir sur le système sérotoninergique [184].

- La potentialisation d'autres traitements : du fait d'une inhibition importante du cytochrome P450, certains antidépresseurs (fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine) peuvent entrainer un risque de surdosage de certains médicaments. Il conviendra donc de réévaluer avec le médecin la balance bénéfice-risque du traitement. De plus, il faudra se montrer vigilant quant-aux changement de galénique. La paroxétine en solution buvable, par exemple, est libérée selon le pH gastrique. Elle peut se montrer moins efficace en cas de prise d'antiacides, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes des récepteurs histaminiques H2 [185]. Le dossier pharmaceutique permettra de déterminer le traitement complet du patient afin de déterminer les potentiels interactions médicamenteuses.

- L'automédication du patient : Certains patients, dans le but de soigner leur trouble dépressif, s'orientent vers des traitements alternatifs notamment le millepertuis. Cette plante possède un usage bien établi dans le traitement des manifestations

dépressives légères et transitoires [186,187]. Composé de flavonoïdes, de xanthones et de phloroglucinols dont l'hyperforine et l'hypericine connues pour ayant des effets antidépresseurs [188–190], le millepertuis est un inducteur enzymatique du cytochrome P450 est interagit avec de nombreux médicaments [187]. Il faut donc montrer une attention particulière à l'utilisation de celui-ci chez une personne âgée polymédiquée et se montrer vigilant quant-à l'association de millepertuis avec les antidépresseurs. Une association peut entraîner un syndrome sérotoninergique [190]. Il conviendra d'inscrire l'automédication du patient dans son dossier pharmaceutique.

- La survenue du risque du chute : en France, les chutes chez les personnes âgées représentent plus de 100 000 hospitalisations et plus de 10 000 décès [191]. Les antidépresseur sont considérés comme un facteur de risque de chutes [192,193]. Malgré une activité anticholinergique moins importante que les antidépresseurs tricycliques, les ISRS sont également à risque de chute [194,195]. La sédation, l'insomnie, les troubles du sommeil, la nycturie, les réflexes posturaux altérés, l'augmentation des temps de réaction, l'hypotension orthostatique et les troubles du rythme majorent le risque de chute chez les patients âgés traités sous antidépresseur [195]. Il conviendra donc au pharmacien de se montrer vigilant quant-à la dispensation de médicament majorant ce risque (anticholinergiques, benzodiazépines, antipsychotiques, opioïdes, gabapentine, prégabaline, diurétiques, béta-bloquants...) et de vérifier que la posologie de l'antidépresseur est applicable chez la personne âgée [145].

6.3. Bilan partagé de médication et entretien thérapeutique.

Les bilans partagés de médication et l'entretien thérapeutique du patient sont deux missions importantes pour le pharmacien d'officine. Ils permettent tout deux d'intégrer le pharmacien dans la prise en charge et l'accompagnement du patient

Les patients éligibles au bilan partagé de médication sont les patients de 65 ans et plus avec au moins une affection de longue durée et les patients de plus de 75 ans, sous traitement au moment de l'adhésion. De plus, il est nécessaire que le patient bénéficie d' un traitement pour d'une durée supérieurs à 6 mois de cinq médicaments minimum. Les entretiens peuvent être

conduits par un pharmacien mais ne peuvent être réalisés par un préparateur en pharmacie. Ils doivent avoir lieu dans un espace de confidentialité et après recueil du consentement du patient [196]. Lors de la première année, différents entretiens ont lieu (tableau 12,[197]). Les années suivantes, le pharmacien doit actualiser son analyse initiale et organiser un entretien conseil en cas de prescription d'un ou plusieurs nouveaux traitements. Il est chargé d'assurer également le suivi de l'observance.

Tableau 12 : Les différentes étapes lors de la première année du bilan partagé de médication (selon l'avenant 12 à la convention nationale)

Étapes	**But**	**Outils pouvant être utilisés**
Entretien de recueil d'informations	Permet d'expliquer au patient l'objectif et l'intérêt du bilan partagé de médication dans le cadre d'un travail pluriprofessionnel avec le médecin traitant. Le pharmacien y recense avec le patient l'ensemble des traitements prescrits ou non. Les proches et les aidants peuvent également y participer si le patient le souhaite.	- Le dossier pharmaceutique du patient et dossier patient interne à la pharmacie. - Le dossier médical partagé. - Les résultats des analyses biologiques.
Analyse des traitements prescrits ou non	Établie en dehors de la présence du patient. Le pharmacien analyse les prescriptions. Il formalise par la suite ses conclusions et recommandations qui devront être transmises au(x) prescripteur(s) en privilégiant la messagerie sécurisée de santé afin d'y obtenir l'avis de ces derniers et améliorer la prescription.	- Guide PAPA - Liste Laroche - Critères de Beers - Critères STOPP/START. - Fiches du réseau PIC (dans le cadre d'un traitement antidépresseur par exemple)
Entretien conseil	Le pharmacien y informe le patient de son analyse et de ses conclusions. Il y intègre des conseils adaptés en termes de bon usage des	- Fiches du réseau PIC (dans le cadre d'un traitement

	médicaments et l'invite à consulter ses prescripteurs lorsque l'adaptation des traitements est valisée par ces derniers.	antidépresseur par exemple)

L'entretien thérapeutique, quant-à lui, est une approche permettant d'intégrer le patient dans la démarche de soins. Il rassemble des activités permettant aux patients et à son entourage d'acquérir de nouvelles compétences et d'améliorer la compréhension du trouble dépressif ainsi que le traitement mis en place. Il permet également d'améliorer la coopération du patient avec les professionnels de santé et sa qualité de vie [180,198]. Plusieurs points peuvent être abordé lors de différents entretiens : les connaissances du patient sont évaluée, la surveillance des effets indésirables est précisée, un bilan sur l'automédication peut être apporté, l'observance est évaluée avec le score de l'assurance maladie et des pistes d'amélioration peuvent être données au patient afin de l'améliorer [199].

Conclusion

Le pharmacien d'officine possède un rôle important dans l'accompagnement des personnes âgées dépressives. Son analyse pharmaceutique représente un point important dans la prise en charge thérapeutique. La population âgée étant le plus souvent polymédiqué avec de multiples prescriptions médicales, le dossier pharmaceutique est un outil central afin de permettre au pharmacien de détecter les interactions médicamenteuses entre les traitements prescrits et les traitements relevant de l'automédication du patient. Une mauvaise tolérance des traitements antidépresseurs chez la personne âgée est également un obstacle pour une prise en charge optimale. Le pharmacien est l'un des professionnels de santé auquel le patient peut faire part des effets indésirables du traitement. Par son biais et au sein d'un travail pluridisciplinaire, les prescripteurs peuvent donc être prévenu plus rapidement d'un déséquilibre de la balance bénéfice-risque et opter pour un traitement plus adéquat.

Les entretiens thérapeutiques et les bilans partagés de médication sont des nouvelles missions qui ont la capacité d'améliorer la compréhension du traitement et de la pathologie par le patient et peuvent améliorer l'observance très souvent problématique chez les personnes âgées. Afin d'aider le pharmacien dans ses différentes missions, cette thèse met à disposition en annexe différents outils permettant l'analyse de l'ordonnance, la vérification d'une bonne tolérance, l'évaluation de l'observance et l'amélioration de celle-ci.

Annexes

Annexe 1 : Interactions antidépresseurs et substrats des cytochromes [142,200,201]

Isoformes CYP450	**Principaux médicaments métabolisés par l'isoformes**		**Molécules antidépressives modulant l'activité de l'isoforme**	
	Traitement somatique	Traitement psychiatrique	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	Méthadone, Paracétamol, Ropinirole, Tamoxifène, Théophylline, Warfarine	Clozapine,	Fluvoxamine	Millepertuis
2C9	Antivitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluindione)		Fluvoxamine, Fluoxétine,	
2C19	Diazépam, Naproxène, Phénytoïne, Propranolol,		Fluoxétine, Fluvoxamine,	
2D6	Flécaïnide, Métoprolol dans l'insuffisance cardiaque Opioïdes, Propafénone, Tamoxifène	Amitryptilline, Aripiprazole, Citalopram, Clozapine, Escitalopram, Fluoxétine, Halopéridol Imipramine, Paroxétine, Pimozide, Quétiapine, Rispéridone, Paroxétine, Sertraline, Venlafaxine,	Duloxétine, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline,	
3A4	Amiodarone, Antihistaminiques H1 Apixaban Atorvastatine Dihydroergotamine, Ergotamine, Inhibiteur de la phosphodiesthérase de type 5, Paracétamol, Rivaroxaban, Simvastatine,	Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone	Fluoxétine, Fluvoxamine,	

Annexe 2 : questionnaire d'observance de l'assurance maladie

Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	OUI	NON
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	OUI	NON
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	OUI	NON

- Si le patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme un bon observant.
- Si le patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme non observant mineur.
- Si le patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non observant.

Annexe 3 : Tableau récapitulatif (source : RCP et OMEDIT)

IH : Insuffisance Hépatique / IR : Insuffisance rénale / CI : Contre-indication

		DCI	Formes disponibles			Posologies chez la personne âgée	Remarques
Traitements de 1ère Intention	Les ISRS	**Citalopram** *SEROPRAM®*	20mg/0,5 mL	20mg	40mg/ mL	Initiale : 10 mg/j Max : 20 mg/j	Torsadogène ++
		Escitalopram *SEROPLEX®*	20mg/mL	5,10,15,20 mg		Initiale : 5 mg/j Max : 10 mg/j	Torsadogène ++
		Fluoxétine *PROZAC®*	20mg	Dispersible 20mg	20mg/ 5mL	Initiale : 20 mg/j Max : 60 mg/j	Demi-vie longue
		Fluvoxamine *FLOXYFRAL®*		50, 100mg		Initiale : 50 mg/j Max : 300 mg/j	Inhibiteur CYP1A2 ++ Inhibiteur CYP2C19 ++
		Paroxétine *DEROXAT® DIVARIUS®*		20mg	20mg/ 10mL	Initiale : 10 mg/j Max : 40 mg/j	Inhibiteur CYP2D6 ++ Inhibiteur 1A2 + Atropinique + Susp Buv IM avec IPP, AntiH2
		Sertraline *ZOLOFT®*	25, 50mg			Initiale : 25 mg/j Max : 50 mg/j	Torsadogène - Demi-vie courte Inhibiteur CYP +
	Les ISRNa	**Duloxetine** *CYMBALTA®*	30, 60mg			Initiale : 60 mg/j Max : 120 mg/j	CI : IR sévère, maladie hépatique et HTA non contrôlée.
		Milnacipran *IXEL®*	25, 50mg			Initiale : 100 mg/j en 2 prises Max : idem	Prudence si IR, CI si troubles prostatiques
		Venlafaxine *EFFEXOR®*	LP 37,5, 75mg	LP 150, 225mg		Initiale : 37,5 mg/j Max : 375 mg/j	Prudence si IR, torsadogène +
	« Autres antidépresseurs »	**Mianserine** *ATHYMIL®*	10mg	20, 30mg		Initiale : 15 mg/j Max : 90 mg/j	Sédatif + Risque agranulocytose Prudence IH, IR
		Mirtazapine *NORSET®*	15mg	Orosdisp 15, 30mg		Initiale : 15 mg/j Max : 45 mg/j	Sédatif + Risque agranulocytose Prudence IH, IR
		Vortioxétine *BRINTELLIX®*	5,10, 15, 20mg			Initiale : 5 mg/j Max : 20 mg/j	Aurait un effet pro-cognitif (Pas assez de recul)

Traitements de 2ème Intention	Les antidépresseurs tricycliques	**Amitriptyline** *ELAVIL®* *LAROXYL®*	25, 50mg	40mg/mL	50mg /2mL	Initiale : 10 mg/j Max : 150 mg/j	À utiliser exceptionnellement chez les personnes > 75 ans. Effets anticholinergiques ++ Effets cardiovasculaires ++
		Amoxapine *DEFANYL®*	50, 100mg			Initiale : 50mg/j Max : 400 mg/j	
		Clomipramine *ANAFRANIL®*	10, 25mg	75mg	25mg /2mL	Initiale : 25mg/j Max : 150 mg/j	
		Dosulépine *PROTHIADEN®*	25mg	75mg		Initiale : 25 mg/j Max : 150 mg/j	
		Doxépine *QUITAXON®*	10mg, 50mg			Initiale : 10 mg/j Max : 300 mg/j	
		Imipramine *TOFRANIL®*	10, 25mg			Initiale : 25 mg/j Max : 150 mg/j	
		Maprotiline *LUDIOMIL®*	25, 75mg			Initiale : 25 mg/j Max : 150 mg/j	
		Trimipramine *SURMONTIL®*	25mg	100mg	4%	Initiale : 25 mg/j Max : 150 mg/j	
Traitements de 3ème intention	« Autres antidépresseurs »	**Tianeptine** *STABLON®*	12,5mg			Sujet <55 kg : 25 mg en 2 prises. Sujet >55kg : 37,5 mg en 3 prises.	<u>Assimilé stupéfiant</u> Risque d'abus et de dépendance.
		Agomélatine *VALDOXAN®*	25mg			Initiale : 25 mg/j Max : 50 mg/j	Ne peut être utilisé si > 75 ans. Utilisé si trouble du sommeil associé. Toxicité Hépatique +
Dernier Recours	IMAO	**Moclobémide (Sélectif IMAO-A)** *MOCLAMINE®*	150mg			Initiale : 150 mg/j Max : 600 mg/j	Attention au *cheese-effect*. Nombreux effets indésirables et Interactions médicamenteuses.
		Iproniazide (Non sélectif) *MARSILID®*	50mg			Dose d'attaque pouvant aller jusque 3cp/j Dose d'entretien pouvant être de max 1/j et de minimum 0,5cp/j selon les résultats	

LEGENDE							
Comprimé sécable	Comprimé non sécable	Suspension /Solution buvable	Solution pour perfusion	Gélule	Solution buvable en goutte	Écrasable ou ouvrable	Non écrasable, non ouvrable

Annexe 4 : Outil d'aide à la dispensation d'un antidépresseur chez la personne âgée

Analyse de l'ordonnance

Recherche dans le **dossier pharmaceutique**
Vérification des **interactions médicamenteuses**
Utilisation de l'annexe 1
Vérification de la **posologie**
Utilisation de l'Annexe 3

↓

Vérification de la bonne tolérance du traitement

Signe syndrome 5HT : *Anxiété, Agitation, Confusion, Tachycardie, HTA, Hyperthermie, Transpiration, Frisson, Nausée, Vomissements, Diarrhée, tremblement, hyperthermie, myoclonie, hyperéflexie.*
Signe anticholinergique : Tachycardie, HTA, Rétention urinaire, mydriase, trouble de la vision, sécheresse des muqueuses, constipation
Somnolence +++
Attention risque de chute

↓

Vérification de l'observance

Vérifier le **dossier pharmaceutique** et le bon renouvellement de l'ordonnance
Questionnement du patient
Utilisation de l'annexe 2

↓

Amélioration de l'observance

Adaptation de la **forme galénique** si trouble de la déglution
Utilisation de l'annexe 3
Pilulier + Alarme
Formation de l'**aidant**
Accompagnement du patient par le pharmacien d'officine : Entretien thérapeutique et bilan partagé de médication.

Bibliographie

[1] Dépression chez les personnes âgées : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/actualites/21800-depression-chez-les-personnes-agees-quel-diagnostic-quelle-prise-en-charge.html (accessed September 2, 2021).
[2] Rodriguez JD, Cordon LP, Obiols MB, Rubio SM, Bernadas LC, Jimenez VA, et al. 5PSQ-072 Adequacy of antidepressant medication in elderly patients. Eur J Hosp Pharm 2020;27:A183–A183. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-eahpconf.389.
[3] Comprendre la dépression n.d. https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression (accessed January 2, 2022).
[4] Granados D, Lefranc A, Reiter R, Grémy I, Spira A. Les « Années de vie ajustées sur l'incapacité » : un outil d'aide à la définition des priorités de santé publique ? Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2005;53:111–25. https://doi.org/10.1016/S0398-7620(05)84582-1.
[5] James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet 2018;392:1789–858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
[6] Principaux repères sur la dépression n.d. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression (accessed December 26, 2020).
[7] La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. La santé de l'homme 2012:3.
[8] Gigantesco A, Morosini P. Development, reliability and factor analysis of a self-administered questionnaire which originates from the World Health Organization's Composite International Diagnostic Interview - Short Form (CIDI-SF) for assessing mental disorders. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2008;4:8. https://doi.org/10.1186/1745-0179-4-8.
[9] Léon C. La dépression en france chez les 18-75 ans : résultats du baromètre santé 2017 n.d.:8.
[10] L'Assurance Maladie – Risques professionnels. Les affections psychiques liées au travail : éclairage sur la prise en charge actuelle par l'Assurance Maladie. Santé travail : enjeux & actions. 2018. 20 p. https://assurance-maladie.ameli. fr/sites/default/files/enjeux-actions_affections n.d.
[11] HAS. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées 2008.
[12] Évolution de la population − Tableaux de l'économie française | Insee n.d. https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303329?sommaire=3353488 (accessed January 30, 2021).
[13] Quarante ans d'évolution de la démographie française : le vieillissement de la population s'accélère avec l'avancée en âge des baby-boomers − France, portrait social | Insee n.d. https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238437?sommaire=4238781 (accessed January 30, 2021).
[14] Population par âge − Tableaux de l'économie française | Insee n.d. https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291 (accessed January 8, 2022).
[15] Baby-boom. Centre d'observation de la société n.d.

http://www.observationsociete.fr/definitions/baby-boom.html (accessed October 26, 2021).
[16] Espérance de vie – Mortalité − Tableaux de l'économie française | Insee n.d. https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291 (accessed January 30, 2021).
[17] À 65 ans, l'espérance de vie sans incapacité s'élève à 11,2 ans pour les femmes et à 10,1 ans pour les hommes | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques n.d. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/65-ans-lesperance-de-vie-sans-incapacite-seleve-112-ans-pour-les-femmes-et-101 (accessed August 26, 2021).
[18] Accompagnement des patients chroniques (avenants 11 et 12 à la convention). Ameli 2018.
[19] Vieillissement et santé n.d. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health (accessed July 24, 2021).
[20] rédaction L. Qu'est-ce que c'est la fragilité ? | "Ensemble, prévenons la dépendance" n.d. https://www.ensembleprevenonsladependance.fr/prevenir-la-dependance/quest-cest-fragilite/, https://www.ensembleprevenonsladependance.fr/prevenir-la-dependance/quest-cest-fragilite/ (accessed August 5, 2021).
[21] Frailty in Older People. Lancet 2013;381:752–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
[22] Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? HAS 2013.
[23] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. The Journals of Gerontology: Series A 2001;56:M146–57. https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146.
[24] Argyropoulos K, Gourzis P, Jelastopulu E. [Prevalence of depression among the elderly]. Psychiatriki 2012;23:39–45.
[25] Mitchell PB, Harvey SB. Depression and the older medical patient--when and how to intervene. Maturitas 2014;79:153–9. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.010.
[26] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet 2005;365:1961–70. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2.
[27] Paĺsson SP, Ostling S, Skoog I. The incidence of first-onset depression in a population followed from the age of 70 to 85. Psychol Med 2001;31:1159–68. https://doi.org/10.1017/s0033291701004524.
[28] Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé 2005:16.
[29] La dépression du sujet âgé. Revue Medicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-216/la-depression-du-sujet-age (accessed September 2, 2021).
[30] Favre-Bonté J. Haute Autorité de santé 2017:331.
[31] Maamar M, Khibri H, Harmouche H, Ammouri W, Tazi-Mezalek Z, Adnaoui M. Impact du confinement sur la santé des personnes âgées durant la pandémie COVID-19. Npg 2020;20:322–5. https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.10.006.
[32] Isolement, dépression... les dégâts de la pandémie sur la santé mentale des seniors (ITV Olivier Hanon, France 24) – SFGG. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) 2020. https://sfgg.org/actualites/isolement-depression-les-degats-de-la-pandemie-sur-la-sante-mentale-des-seniors-itv-olivier-hanon-france-24/ (accessed October 26, 2021).
[33] Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. The Lancet Public Health 2020;5:e256. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30061-X.
[34] Aurore H. Haute Autorité de santé 2014:44.
[35] Aurore H. Repérage et évaluation des facteurs de risque de dépression chez les séniors de 55 ans et plus 2014:44.
[36] Pinquier C, Weimann N, Pellerin J. Le diagnostic d'une dépression chez la personne

âgée. La Revue de Gériatrie 2003:6.
[37] Aurore H. Haute Autorité de santé 2014:44.
[38] CIM-10 Version:2008 n.d. https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F32.2 (accessed January 17, 2021).
[39] Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major Depressive Disorder in Dsm-5: Implications for Clinical Practice and Research of Changes from Dsm-Iv. Depression and Anxiety 2014;31:459–71. https://doi.org/10.1002/da.22217.
[40] Malhi GS, Mann JJ. Depression. The Lancet 2018;392:2299–312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
[41] Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours (accessed January 17, 2021).
[42] Roblin J. Les dépressions du sujet âgé : du diagnostic à la prise en charge. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 2015;15:206–18. https://doi.org/10.1016/j.npg.2014.11.001.
[43] Gallarda T, Lôo H. Dépression et personnes âgées. L'Encéphale 2009;35:269–80. https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.10.013.
[44] Shimizu K, Kobayashi T, Kato S, Ishikawa S, Suda S. Clinical features of bereavement-related depression in Japanese elderly: an observational study. Psychogeriatrics 2020;20:530–2. https://doi.org/10.1111/psyg.12509.
[45] Rosenzweig M MPH, Andrew, Prigerson P Holly, Miller M Mark D, Reynolds III M Charles F. Bereavement and late-life depression: Grief and Its Complications in the Elderly. Annu Rev Med 1997;48:421–8. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.421.
[46] Corruble E. Deuil et dépression : évolution du DSM-5. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique 2013;171:168–71. https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.01.015.
[47] Prévention du suicide chez les personnes âgées. Comité National Pour La Bientraitance et Les Droits Des Personnes Agées et Des Personnes Handicapées (CNBD) 2013.
[48] Kopp-Bigault C, Walter M. Prévention du suicide des personnes âgées en France. Vers une stratégie multimodale de lutte contre la dépression et l'isolement : CQFDi. L'Encéphale 2019;45:S35–7. https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.09.010.
[49] Bazin N. Syndrome de glissement : un équivalent dépressif ? 2002;27:371.
[50] Adida M, Richieri R, Maurel M, Kaladjian A, Da Fonseca D, Bottai T, et al. Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. L'Encéphale 2010;36:S188–96. https://doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70056-7.
[51] Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. Archives of General Psychiatry 2007;64:327–37. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327.
[52] Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, Barragán Mejía G. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:9730467. https://doi.org/10.1155/2016/9730467.
[53] The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression | Depressive Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network n.d. https://jamanetwork-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482227 (accessed July 10, 2021).
[54] CSF amine metabolites in depression. Biological Psychiatry 1992;31:112–8. https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90198-9.
[55] Izumi T, Inoue T, Kitagawa N, Nishi N, Shimanaka S, Takahashi Y, et al. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. Journal of

Affective Disorders 2000;61:127–32. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00199-8.
[56] Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, Pini S, Rucci P, Houck PR, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. Bipolar Disord 2002;4:307–14. https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01171.x.
[57] Inoue T, Kitaichi Y, Masui T, Nakagawa S, Boku S, Tanaka T, et al. Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: An open study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2010;34:1446–9. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.035.
[58] Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. Int J Neuropsychopharmacol 2017;20:1036–46. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056.
[59] Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian Journal of Psychiatry 2017;27:101–11. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025.
[60] Masson E. Principaux neuromédiateurs. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/298183/principaux-neuromediateurs (accessed May 5, 2022).
[61] Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, David DJ, Guilloux J-P. Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive. L'Encéphale 2018;44:264–73. https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.001.
[62] Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? Behavioural Brain Research 2018;341:79–90. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025.
[63] Elsevier. Pharmacologie du système noradrénergique. Elsevier Connect n.d. https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique (accessed May 9, 2021).
[64] David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. L'Encéphale 2016;42:255–63. https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012.
[65] Launay J-M. Sérotonine et dérivés (5-HIAA, mélatonine). //www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-943498/ 2021.
[66] Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene - PubMed n.d. https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/12869766/ (accessed December 29, 2020).
[67] Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. Molecular Brain 2017;10:28. https://doi.org/10.1186/s13041-017-0306-y.
[68] McCorvy JD, Roth BL. Structure and Function of Serotonin G protein Coupled Receptors. Pharmacol Ther 2015;150:129–42. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.009.
[69] Gunning FM, Smith GS. functional neuroimaging in geriatric depression. Psychiatr Clin North Am 2011;34:403–viii. https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.010.
[70] Chang K-J, Chen Y-J, Chung J-Y, Lin C-C, Liu Y-P. Effects of 5HT1A Activation on Depression Profile Following 5-HT Depletion in Rats Lacking Social Attachment Since Weanling. Psychiatry Investig 2018;15:1000–6. https://doi.org/10.30773/pi.2018.08.21.2.
[71] Limón-Morales O, Soria-Fregozo C, Arteaga-Silva M, Vázquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H. Altered expression of 5-HT1A receptors in adult rats induced by neonatal treatment with clomipramine. Physiology & Behavior 2014;124:37–44. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.10.026.
[72] Diaz SL, Doly S, Narboux-Nême N, Fernández S, Mazot P, Banas SM, et al. 5-HT2B receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. Mol Psychiatry 2012;17:154–63. https://doi.org/10.1038/mp.2011.159.
[73] Murphy SE, Cates AN de, Gillespie AL, Godlewska BR, Scaife JC, Wright LC, et al. Translating the promise of 5HT4 receptor agonists for the treatment of depression.

Psychological Medicine 2021;51:1111–20. https://doi.org/10.1017/S0033291720000604.
[74] Mendez-David I, David DJ, Darcet F, Wu MV, Kerdine-Römer S, Gardier AM, et al. Rapid Anxiolytic Effects of a 5-HT4 Receptor Agonist Are Mediated by a Neurogenesis-Independent Mechanism. Neuropsychopharmacology 2014;39:1366–78. https://doi.org/10.1038/npp.2013.332.
[75] Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. Mol Psychiatry 2017;22:527–36. https://doi.org/10.1038/mp.2016.120.
[76] Peng G, Tian J, Gao X, Zhou Y, Qin X. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. Curr Neuropharmacol 2015;13:514–23. https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831120428.
[77] Stress and the brain: from adaptation to disease | Nature Reviews Neuroscience n.d. https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/nrn1683 (accessed January 2, 2021).
[78] Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain Research 1992;588:341–5. https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91597-8.
[79] Eisch AJ, Petrik D. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? Science 2012;338:72–5. https://doi.org/10.1126/science.1222941.
[80] Gauthier C, Gaillard R, Krebs M-O. 34. Neurobiologie de la dépression. Lavoisier; 2018.
[81] Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. European Journal of Neuroscience 2021;53:151–71. https://doi.org/10.1111/ejn.14720.
[82] Rodier J-A. Identification d'une forme phosphorylée de BDNF: un nouveau mécanisme de régulation de la plasticité synaptique et de la mémoire? n.d.:173.
[83] Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plast 2017;2017:7260130. https://doi.org/10.1155/2017/7260130.
[84] DNA Methylation Profiles of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene as a Potent Diagnostic Biomarker in Major Depression n.d. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023881 (accessed January 2, 2021).
[85] Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry Research 2002;109:143–8. https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00005-7.
[86] Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? Curr Psychiatry Rep 2011;13:467–75. https://doi.org/10.1007/s11920-011-0232-0.
[87] Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, Newman L, Farmer C, Ballard ED, et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. EJNMMI Research 2018;8:57. https://doi.org/10.1186/s13550-018-0401-9.
[88] Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. The Lancet Psychiatry 2018;5:339–47. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30048-8.
[89] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009;71:171–86. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
[90] Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Affect Disord 2018;227:219–25.

https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.042.
[91] Yang Q, Luo L, Sun T, Yang L, Cheng L-F, Wang Y, et al. Chronic minocycline treatment exerts antidepressant effect, inhibits neuroinflammation, and modulates gut microbiota in mice. Psychopharmacology (Berl) 2020;237:3201–13. https://doi.org/10.1007/s00213-020-05604-x.
[92] Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. Curr Neuropharmacol 2016;14:732–42. https://doi.org/10.2174/1570159X14666151208113700.
[93] Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2014;38:173–92. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.
[94] Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pharmacol Biochem Behav 1997;56:131–7. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00169-4.
[95] Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26:1109–18. https://doi.org/10.1002/gps.2672.
[96] Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-Associated Depression: From Serotonin to Kynurenine. Psychoneuroendocrinology 2011;36:426–36. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.012.
[97] Colle R, Masson P, Verstuyft C, Fève B, Werner E, Boursier-Neyret C, et al. Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: A case-control study. Psychiatry Clin Neurosci 2020;74:112–7. https://doi.org/10.1111/pcn.12944.
[98] Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. Biol Psychiatry 2008;64:484–90. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.016.
[99] Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJH, Bonde S, Kokaia Z, et al. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. J Neurosci 2006;26:9703–12. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2723-06.2006.
[100] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Science 2003;302:1760–5. https://doi.org/10.1126/science.1088417.
[101] Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation Associated with Aging Sensitizes the Brain to the Effects of Infection or Stress. Neuroimmunomodulation 2008;15:323–30. https://doi.org/10.1159/000156474.
[102] Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. J Psychiatr Res 2014;57:149–56. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.004.
[103] O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. Am J Psychiatry 2004;161:2081–90. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2081.
[104] #. Vieillissement du cerveau : des modifications génétiques identifiées. Salle de presse | Inserm 2012. https://presse.inserm.fr/vieillissement-du-cerveau-des-modifications-genetiques-identifiees/1977/ (accessed January 16, 2022).
[105] Sladana P. Haute Autorité de santé 2017:45.
[106] Goodkind MS, Gallagher-Thompson D, Thompson LW, Kesler SR, Anker L, Flournoy J, et al. The impact of executive function on response to cognitive behavioral therapy in late-life depression. Int J Geriatr Psychiatry 2016;31:334–9. https://doi.org/10.1002/gps.4325.
[107] Gould RL, Coulson MC, Howard RJ. Cognitive Behavioral Therapy for Depression in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Geriatrics Society 2012;60:1817–30. https://doi.org/10.1111/j.1532-

5415.2012.04166.x.
[108] Judith É, Lalanne J, Paris S, Pinçon B, Surdon N, Braitman A, et al. Psychothérapies du sujet âgé. L'information psychiatrique 2015;Volume 91:747–54.
[109] Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000561. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000561.
[110] Efficacité du traitement chez les patients plus âgés déprimés: revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés en double aveugle avec des antidépresseurs - ScienceDirect n.d. https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0165032712001504?via%3Dihub (accessed March 27, 2021).
[111] Mulsant BH, Blumberger DM, Ismail Z, Rabheru K, Rapoport MJ. A systematic approach to the pharmacotherapy of geriatric major depression. Clin Geriatr Med 2014;30:517–34. https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.05.002.
[112] Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La Revue de Médecine Interne 2009;30:592–601. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010.
[113] Cool C. Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) n.d.:236.
[114] Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart J-B, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier J-P, et al. REview of potentially inappropriate MEDIcation pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:1713–24. https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6.
[115] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. J Am Geriatr Soc 2019;67:674–94. https://doi.org/10.1111/jgs.15767.
[116] Frey-Geoffret A. Critères STOPP/START version 2: étude de faisabilité de l'utilisation d'une version informatisée en médecine générale. Thèse d'exercice. Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 2016.
[117] Prescription médicamenteuse inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START. Revue Medicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-494/prescription-medicamenteuse-inappropriee-les-nouveaux-criteres-stopp-start (accessed January 30, 2022).
[118] Tourtauchaux R, Darcq N, Schmitt A, Vaille-Perret E, Jalenques I. Antidépresseurs et personne âgée. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique 2004;162:86–8. https://doi.org/10.1016/j.amp.2003.12.013.
[119] Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2018;72:3–12. https://doi.org/10.1111/pcn.12604.
[120] Dépression résistant au traitement : enjeux, thérapie et place des nouvelles approches de neurostimulation. Revue Medicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-339/depression-resistant-au-traitement-enjeux-therapie-et-place-des-nouvelles-approches-de-neurostimulation (accessed March 27, 2022).
[121] Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[122] Imipramine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/imipramine-6798.html (accessed April 2, 2022).

[123] Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. AJP 2007;164:900–9. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.900.
[124] Résumé des caractéristiques du produit - DULOXETINE EG 60 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66334292&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[125] Résumé des caractéristiques du produit - EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61403425&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[126] Résumé des caractéristiques du produit - IXEL 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69663841&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[127] Peyrière H. Traitement de la dépression (unipolaire). Pharmacie Clinique et Thérapeutique, Elsevier; 2018, p. 665-692.e2. https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75077-9.00038-4.
[128] Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients - PubMed n.d. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11376464/ (accessed January 28, 2022).
[129] Masson E. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). À propos de sept cas et revue de la littérature. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/5617/syndromes-hemorragiques-sous-antidepresseurs-inhib (accessed January 28, 2022).
[130] Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[131] Résumé des caractéristiques du produit - SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69388669&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[132] Résumé des caractéristiques du produit - SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67219535&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[133] Fiche info - FLOXYFRAL 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65470567 (accessed November 14, 2021).
[134] Résumé des caractéristiques du produit - PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60935279&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[135] Résumé des caractéristiques du produit - DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60160707&typedoc=R#RcpPosoAdmin (accessed November 14, 2021).
[136] Résumé des caractéristiques du produit - ZOLOFT 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60683198&typedoc=R#RcpPosoAd

min (accessed November 14, 2021).
[137] Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2013;14:334–85. https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195.
[138] Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—The Antidepressant from Hell? Probably Not, But Caution Required. Psychopharmacol Bull 2016;46:77–104.
[139] Sub Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[140] Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M. Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression ? Rev Med Liège n.d.:9.
[141] Lôo H, Gallarda T. Troubles dépressifs et personnes âgées. John Libbey Eurotext; 2000.
[142] Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs. L'Encéphale 2018;44:379–86. https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.08.001.
[143] Duka T. Mianserin. In: Stolerman IP, editor. Encyclopedia of Psychopharmacology, Berlin, Heidelberg: Springer; 2010, p. 769–769. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1845.
[144] Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A. Mirtazapine. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[145] de Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. Therapeutic Advances in Drug Safety 2013;4:147–54. https://doi.org/10.1177/2042098613486829.
[146] Résumé des caractéristiques du produit - MIANSERINE CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66711708&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[147] Vortioxétine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vortioxetine-24205.html (accessed November 13, 2021).
[148] Colle R, Corruble E. La vortioxétine : un nouvel antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés. L'Encéphale 2016;42:48–58. https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.07.007.
[149] Résumé des caractéristiques du produit - STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65411280&typedoc=R (accessed November 14, 2021).
[150] Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. CNS Drugs 2001;15:231–59. https://doi.org/10.2165/00023210-200115030-00006.
[151] Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, et al. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. European Journal of Pharmacology 2007;565:68–75. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.02.023.
[152] Delbende C, Contesse V, Mocaër E, Kamoun A, Vaudry H. The novel antidepressant, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hypotalamo-pituitary-adrenal axes. European Journal of Pharmacology 1991;202:391–6. https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90284-W.
[153] Traitement de la dépression : quelle place pour la tianeptine (Stablon®) ? Haute

Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1637734/fr/traitement-de-la-depression-quelle-place-pour-la-tianeptine-stablon (accessed November 14, 2021).
[154] Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrange P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. British Journal of Pharmacology 2014;171:3604–19. https://doi.org/10.1111/bph.12720.
[155] Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:1533–40. https://doi.org/10.1517/13543780903292634.
[156] Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. J Mol Psychiatry 2015;3:4. https://doi.org/10.1186/s40303-015-0011-7.
[157] Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal Esketamine (SpravatoTM) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. P T 2019;44:340–75.
[158] Médicament SPRAVATO vingt-huit (28)MG PULV NAS zéro virgule deux (0,2)ML FL un(e) (1) - Infos médicaments n.d. https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=622444&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVVybAAAAAAAMJXBAgAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAl/bAAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUlMTEVSdAAYNDQxMjQ0MjcyODEzNzI4NzExOTg5ODk4 (accessed April 2, 2022).
[159] Dépression résistante : SPRAVATO, nouvel antidépresseur à base d'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/actualites/25942-depression-resistante-spravato-nouvel-antidepresseur-a-base-d-esketamine-en-solution-pour-pulverisation-nasale.html (accessed November 17, 2021).
[160] Problèmes de repérage, mauvais usage des antidépresseurs : la dépression doit être mieux identifiée et traitée de façon personnalisée. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803297/fr/problemes-de-reperage-mauvais-usage-des-antidepresseurs-la-depression-doit-etre-mieux-identifiee-et-traitee-de-facon-personnalisee (accessed November 17, 2021).
[161] Netgen. Réflexions sur l'usage des psychotropes chez la personne très âgée. Revue Médicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-178/Reflexions-sur-l-usage-des-psychotropes-chez-la-personne-tres-agee (accessed March 27, 2021).
[162] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2015;63:2227–46. https://doi.org/10.1111/jgs.13702.
[163] Schatzberg A, Roose S. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine and Fluoxetine in Geriatric Outpatients With Major Depression. The American Journal of Geriatric Psychiatry 2006;14:361–70. https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000194645.70869.3b.
[164] Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. Curr Treat Options Psychiatry 2017;4:33–46. https://doi.org/10.1007/s40501-017-0102-4.
[165] Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2012;73:953–9. https://doi.org/10.4088/JCP.11m07470.
[166] Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:725–31. https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2.
[167] Prescription médicamenteuse inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START -

Revue Médicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-494/Prescription-medicamenteuse-inappropriee-les-nouveaux-criteres-STOPP-START (accessed March 27, 2021).
[168] Résumé des caractéristiques du produit - AGOMELATINE BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64798333&typedoc=R (accessed January 29, 2022).
[169] VALDOXAN (agomélatine) et toxicité hépatique : contreindication chez les patients âgés de 75 ans et plus. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/actualites/14071-valdoxan-agomelatine-et-toxicite-hepatique-contre-indication-chez-les-patients-ages-de-75-ans-et-plus.html (accessed January 29, 2022).
[170] HAS. avis sur le SPRAVATO (eskétamine). Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine (accessed January 29, 2022).
[171] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Acta Endosc 1998;28:151–5. https://doi.org/10.1007/BF03019434.
[172] Knöchel C, Alves G, Friedrichs B, Schneider B, Schmidt-Rechau A, Wenzlera S, et al. Treatment-resistant Late-life Depression: Challenges and Perspectives. Curr Neuropharmacol 2015;13:577–91. https://doi.org/10.2174/1570159X1305151013200032.
[173] Micas M, Arbus C, Nourhashemi F, Vellas B. Prise en charge de la dépression de la personne âgée. La Revue de Gériatrie 2003:6.
[174] Valente P. The mnestic effects of ECT (electroconvulsive therapy) : nature, aggravating factors, supposed mechanisms, therapeutic options. L'information psychiatrique 2006;82:415–20.
[175] Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne. Revue Medicale Suisse n.d. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-448/traitement-de-la-depression-resistante.-securite-et-efficacite-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne (accessed January 29, 2022).
[176] Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l'adulte - Note de cadrage. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211966/en/stimulation-magnetique-transcranienne-dans-le-traitement-de-la-depression-pharmacoresistante-de-l-adulte-note-de-cadrage (accessed January 29, 2022).
[177] A quand la reconnaissance de la stimulation magnétique transcrânienne en France ? Le Monde.fr 2017.
[178] Le pharmacien et la personne âgée - Gériatrie. Édition professionnelle du Manuel MSD n.d. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/soins-aux-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-pharmacien-et-la-personne-%C3%A2g%C3%A9e (accessed April 17, 2022).
[179] Misdrahi D. L'observance thérapeutique : un objectif essentiel. L'Encéphale 2006;32:1076–9. https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)72689-6.
[180] Petermans J, Suarez AS, Hees TV. Observance thérapeutique en gériatrie. Rev Med Liège 2010:6.
[181] Hérique A, Kahn J-P. Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. L'Encéphale 2009;35:73–9. https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.12.010.
[182] Clairet A-L, Gérard B, Jouanny P, Fagnoni P. Médicaments et personnes âgées

2018:10.
[183] Traitement pharmacologique de la dépression - Troubles psychiatriques. Édition professionnelle du Manuel MSD n.d. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/traitement-pharmacologique-de-la-d%C3%A9pression (accessed April 17, 2022).
[184] Syndrome sérotoninergique - Lésions et intoxications. Manuels MSD pour le grand public n.d. https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/troubles-provoqu%C3%A9s-par-la-chaleur/syndrome-s%C3%A9rotoninergique (accessed April 17, 2022).
[185] Résumé des caractéristiques du produit - DEROXAT 20 mg/10 ml, suspension buvable - Base de données publique des médicaments n.d. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65760638&typedoc=R#RcpIncompatibilites (accessed May 8, 2022).
[186] ARKOGELULES MILLEPERTUIS. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/arkogelules-millepertuis-92727.html (accessed April 17, 2022).
[187] COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON HYPERICUM PERFORATUM L., HERBA (WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE) 2009:7.
[188] Hritcu L, Ionita R, Postu PA, Gupta GK, Turkez H, Lima TC, et al. Antidepressant Flavonoids and Their Relationship with Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:5762172. https://doi.org/10.1155/2017/5762172.
[189] Sałaciak K, Głuch-Lutwin M, Siwek A, Szafarz M, Kazek G, Bednarski M, et al. The antidepressant-like activity of chiral xanthone derivatives may be mediated by 5-HT1A receptor and β-arrestin signalling. J Psychopharmacol 2020;34:1431–42. https://doi.org/10.1177/0269881120959605.
[190] DeliniStula A, Lorenz J, HolsboerTrachsler E. Antidépresseurs végétaux. Forum Med Suisse 2002. https://doi.org/10.4414/fms.2002.04709.
[191] Plan antichute des personnes âgées - Ministère des Solidarités et de la Santé n.d. https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/autonomie/article/plan-antichute-des-personnes-agees (accessed April 17, 2022).
[192] Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, et al. Central Nervous System–Active Medications and Risk for Falls in Older Women. Journal of the American Geriatrics Society 2002;50:1629–37. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50453.x.
[193] Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc 2018;19:371.e11-371.e17. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098.
[194] Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-Related Falls in the Elderly. Drugs Aging 2012;29:359–76. https://doi.org/10.2165/11599460-000000000-00000.
[195] Darowski A, Chambers S-ACF, Chambers DJ. Antidepressants and falls in the elderly. Drugs Aging 2009;26:381–94. https://doi.org/10.2165/00002512-200926050-00002.
[196] Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entres les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. n.d.
[197] Avenants n.d. https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants (accessed June 13, 2022).
[198] L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens n.d. http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-

therapeutique (accessed April 10, 2022).
[199] Desplanques M, Paumier C, Pilliez A, Pollet C. Intérêt d'un entretien patient dans le cadre de la conciliation médicamenteuse à la sortie en santé mentale 2018:1.
[200] Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1 (accessed April 17, 2022).
[201] Mathis A. Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine 2018:174.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : LECONTE
Prénom : Alexandre

Titre de la thèse : « Bon usage des antidépresseurs dans la dépression du sujet âgé : rôle du pharmacien d'officine »

Mots-clés : dépression, bon usage, fragilité, éducation thérapeutique, sujet âgé, accompagnement, pharmacien, recommandation

---

Résumé : Marquée par une prévalence en constante augmentation, la dépression apporte de nombreuses répercussions sur la qualité de vie de nos ainés. Ses signes cliniques pouvant être confondus avec les signes de la sénescence, son repérage, son diagnostic et sa prise en charge chez les personnes âgées sont particulièrement complexes.
Le bon usage des antidépresseurs doit être la pierre angulaire de la prise en charge du patient.
Cette thèse s'appuie sur les dernières recommandations afin de promouvoir ce bon usage des antidépresseurs dans la dépression du sujet âgé. Après une analyse de l'impact de la dépression chez la personne âgée et l'examination des différentes hypothèses pouvant expliquer la physiopathologique de cette pathologie psychiatrique, elle mettra en évidence la place des antidépresseurs dans la prise en charge thérapeutique. Elle fournira aux pharmaciens d'officine des outils d'aides afin de faciliter l'analyse d'ordonnance ainsi que la dispensation.

<u>Membres du jury</u> :

Président : Pr DECAUDIN Bertrand, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Dr CUVELIER Elodie, Praticien Hospitalo-Universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Dr BROCAIL Hélène, Pharmacienne titulaire, pharmacie de la Rhônelle