UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007 **N°34**

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDE SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury interrégional le

par M^lle^ LABORDE Isabelle

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 06 mai 1987 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Président : M^lle^ Sylviane BILLAUDEL, Professeur de Virologie, faculté de pharmacie, Nantes

Membres du Jury : **M^me^ Brigitte MAULAZ, Praticien Hospitalier Pharmacien - Nantes**
M^me^ Aline LEPELLETIER, Praticien Hospitalier Pharmacien - Nantes
M. Vincent OULD AOUDIA Praticien Hospitalier Médecin - Nantes
M. Denis CHALEIL, Professeur de Pharmacie Clinique - Angers
M. Jean-christophe FREVILLE, Praticien Hospitalier Pharmacien –
La Roche sur Yon

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS **5**

INTRODUCTION **6**

PARTIE I : LA DEPRESSION DU SUJET ÂGE ET SES TRAITEMENTS 7

I - LA DEPRESSION *8*

1.1. Classification 8

a- Classification étiologique 8

b- Classification symptomatique 9

- DSM-IV 9
- CIM-10 9

1.2. Echelles d'évaluation 10

a - GDS (*Geriatric Depression Scale*) 10

b- MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) 11

c- HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) 11

d- Echelles spécifiques 11

- En cas de démence 11
- En cas de troubles psychiatriques 12

1.3. Le diagnostic clinique 12

1.4. Mécanismes biologiques de la dépression 13

II - LA PERSONNE ÂGEE *13*

2.1. Prévisions démographiques 14

2.2. Epidémiologie de la dépression et du risque suicidaire dans cette population 15

2.3. Le vieillissement et ses conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie 16

III- TRAITEMENTS *19*

3.1. Médicaments 19

a- Classification et historique des antidépresseurs 20

b- Mécanisme d'action 23

- Les antidépressseurs imipraminiques 23
- Les IMAO (Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase) 25
- Les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) ou SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) 27
- Les IRSN (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) ou SNRI (*Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*) 29
- Les autres AD 30

c- Posologies 32

d- Pharmacocinétique 32

e- Modalités d'administration [10] 32

f- Effets indésirables 33

- Les Imipraminiques [10] 34
- Les IMAO 35
- Les ISRS [7] 36
- Les IRSN 37
- Les autres AD 37
- Les EIM communs à l'ensemble des classes d'antidépresseurs 38
  - syndrome sérotoninergique [6- 7] 38
  - antidépresseurs et risque hémorragique 39
  - levée d'inhibition et augmentation du risque suicidaire en début de traitement 39
  - virage maniaque 39
  - troubles sexuels 39

g- Interactions médicamenteuses 40

h- Modalités de prescription d'un antidépresseur chez le sujet âgé 40

i- Associations thérapeutiques 43

- Benzodiazépines et apparentés 43
- Antipsychotiques 43
- Antihistaminiques 43
- Thymorégulateurs 44

j- Bilan pré-thérapeutique [6] 44

k- Déroulement du traitement 44

- Phase d'attaque ... 45
- Phase de consolidation ... 45
- Arrêt du traitement ... 46
- Récidives ... 47

3.2. Psychothérapies ... 47
3.3. Sismothérapie ou Electroconvulsivothérapie (ECT) ... 47
3.4. Conseils hygiéno-diététiques ... 48
PARTIE II : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROIS SERVICES DE SOINS DE SUITE GERIATRIQUES DU CHU DE NANTES ... 49
I - OBJECTIF ... 50
II - MATERIELS ET METHODE ... 50
III – RESULTATS ... 52
3.1. Evolution globale de la consommation des antidépresseurs de 2001 à 2006 ... 52
3.2. Evolution de la consommation des autres AD ... 54
3.3. Evolution de la consommation des ISRS ... 55
3.4. Evolution de la consommation des IRSN ... 56
3.4. Evolution de la consommation des Imipraminiques ... 57
3.5. Evolution de la consommation des IMAO ... 58
IV – CONCLUSION ... 58
PARTIE III : ANALYSE SUR DEUX MOIS DES PRESCRIPTIONS D'ANTIDEPRESSEURS DANS LES 3 SERVICES DE SOINS DE SUITE GERIATRIQUES ... 59
I – OBJECTIF ... 60
II – MATERIELS ET METHODE ... 60
III - RESULTATS ... 60
4.1. Caractéristiques de la population étudiée ... 61
a- Age ... 61
b- Situation familiale ... 62
c- Sexe ... 63
d- Motifs d'hospitalisation ... 63
e- Antécédents des patients ... 64
4.2. Caractéristiques du traitement antidépresseur ... 65
Analyse par classe pharmacologique ... 68
- Les autres antidépresseurs ... 68
  - Mianserine (Athymil®) ... 68
  - Tianeptine (Stablon®) ... 69
  - Mirtazapine (Norset®) ... 71
- Les ISRS ... 71
  - Paroxetine (Deroxat®) ... 71
  - Citalopram (Seropram®) ... 72
  - Escitalopram (Seroplex®) ... 73
  - Sertraline (Zoloft®) ... 73
- Les IRSN ... 73
- IMAO A ... 74

4.3. Cas particuliers : les associations de 2 antidépresseurs ... 74
4.4. Traitements associés ... 74
a- Benzodiazépines et apparentés ... 74
b- Antipsychotiques ... 75
c- Antihistaminique H1 ... 76
d- Thymorégulateurs ... 76
IV – CONCLUSION ... 77
PARTIE IV : QUEL RÔLE PEUT JOUER LE PHARMACIEN DANS LE BON USAGE DES ANTIDEPRESSEURS CHEZ LES SUJETS AGES ? ... 78
I – REALISATION D'UNE SYNTHESE SUR L'UTILISATION DES ANTIDEPRESSEURS CHEZ LE SUJET ÂGE ... 79
1.1. La prescription comprend un antidépresseur chez un sujet âgé ... 80
1.2. Quelles sont les comorbidités du patient ? ... 83
1.3. Quelle est la posologie recommandée chez le sujet âgé? ... 84
1.4. Le patient présente-t-il une insuffisance rénale et/ou hépatique ? [6] ... 84
1.5. Existe-t-il des contre-indications chez le sujet âgé? ... 86
1.6. Existe-t-il des interactions médicamenteuses ? ... 86
1.7. Quelles sont les modalités de prise [37-26]? ... 88
1.8. Le patient présente des difficultés de déglutition ? ... 89
a- Peut-on écraser les comprimés ou ouvrir les gélules ? ... 89
b- Si non, quelle est l'alternative possible ? ... 90
1.9. Quels sont les principaux EIM que le patient peut rencontrer ? ... 91

1.10. En cas d'EIM, quels conseils donner ? ... 91
1.11. Quelle surveillance réaliser ? ... 92
1.12. Modalités d'arrêt ... 93
1.13. Changement d'antidépresseurs ... 94
II – INFORMER LE PATIENT SUR SON TRAITEMENT ... *94*
2.1. Organiser des ateliers du médicament en gériatrie [52] ... 94
2.2. Ne pas laisser le patient seul face à son traitement ... 96

CONCLUSION ... 97

ANNEXES ... 98

Annexe 1 : Traitements privilégies en fonction des formes cliniques [4] ... 99
Annexe 2 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV [6] ... 100
Annexe 3 : Différences pharmacologiques entre plusieurs antidépresseurs et classification en fonction de leur effet clinique [24-10] ... 101
Annexe 4 : Questionnaire (1/5) ... 102
Annexe 5 : Fiche de rappel des précautions à prendre en cas de traitement par un IMAO [6] ... 107
Annexe 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs [6] ... 108
Annexe 7 : Associations médicamenteuses contre-indiquées [6] ... 109
Annexe 8 : GDS à 30 items [15] ... 110
Annexe 9 : GDS à 15 items et le mini GDS à 4 items [15] ... 111
Annexe 10 : Echelle de Cornell [15] ... 112
Annexe 11 : Echelle NPI [15] ... 113
Annexe 12 : Fiche individuelle récapitulative NPI [15] ... 114
Annexe 13 : Choix d'un antidépresseur en présence de conditions particulières [7] ... 115
Annexe 14 : Evaluation de l'innocuité des antidépresseurs [7] ... 116
Annexe 15: Références Médicales Opposables 1997 [26] ... 117

BIBLIOGRAPHIE ... 118

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT: Serotonine
AD: Antidépresseur
ADT : Antidépresseurs Tricycliques
Afssaps : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de santé
ALAT: ALannine AminoTransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APA : *American Psychiatric Association*
ASAT: ASpartat AminoTransférase
Autres AD: Autres antidépresseurs
BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
CEIP: Centres d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème édition
CSDD: *Cornell scale for depression in dementia*
CTZ : *Chemoreceptor trigger zone*
CYT: Cytochrome
DMS-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, IVème edition
ECG: Electrocardiogramme
ECT: Electroconvulsivothérapie
EGS : Evaluation Gérontologique standardisée
EIM: Effet Indésirable Médicamenteux
ESPT: Etats de Stress Post-Traumatique
HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale*
IMAO: Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
IMAO-A: Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase A
INSEE: Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IRSN: Inhibiteurs de la Recapture de la Serotonine et de la Noradrenaline
ISRS: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine
LI : Libération immédiate
LP : Libération Prolongée
MADRS : *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
MAO: MonoAmine Oxydase A
NA: NorAdrenaline
NFS: Numération et Formule Sanguine
NPI : *NeuroPsychiatric Inventory*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
Pa : Potentiel d'action
PAQUID : Personnes Âgées QUID
pH: potentiel Hydrogène
PS: Phobie Sociale
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
TAG: Troubles Anxieux Généralisés
TOC: Troubles Obsessionnels Compulsifs
TP: Troubles Paniques
TS: Tentative de Suicide

INTRODUCTION

La dépression du sujet âgé constitue une pathologie psychiatrique fréquente. En effet, l'étude épidémiologique PAQUID (cohorte de plusieurs milliers de patients âgés de plus de 65 ans et suivis depuis 1988 en Gironde et Dordogne [1]) a évalué la prévalence des symptômes dépressifs dans cette population à 15,9%, contre 2 à 3% en fonction des études dans la population générale [1-2-3].

Le diagnostic d'une dépression chez un sujet âgé est difficile à établir notamment à cause des modifications physiologiques, de la fréquente polypathologie et de l'idée erronée mais encore véhiculée que la vieillesse est forcément synonyme de tristesse [2-4]. Sa prise en charge est primordiale car son retentissement peut être dramatique chez des personnes fragilisées et dont l'état peut rapidement se dégrader.

Le taux de suicide est également particulièrement élevé dans cette tranche de la population.

La dépression constitue un problème majeur de santé publique [5] en raison de ses conséquences médicales, sociales et économiques.

La forte consommation d'antidépresseurs en France n'est pas associée à une efficacité optimale. En effet, beaucoup de patients traités n'en ont pas forcément besoin, tandis que de nombreux patients dépressifs ne sont pas diagnostiqués. C'est dans ce contexte qu'en octobre 2006, l'Afssaps a publié un rapport sur « le bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte » [6].

Nous avons voulu, à partir de ces recommandations, établir un état des lieux de l'utilisation des antidépresseurs en Soins de Suite gériatriques au CHU de Nantes. Dans une première partie, nous présenterons la dépression et ses traitements, puis nous analyserons l'évolution de la consommation des antidépresseurs et effectuerons une étude plus approfondie des prescriptions au sein de ces services. La dernière partie abordera des pistes de participation du pharmacien hospitalier dans la prise en charge de cette pathologie chez le sujet âgé.

PARTIE I : LA DEPRESSION DU SUJET ÂGE ET SES TRAITEMENTS

I - LA DEPRESSION

La dépression est un trouble de l'humeur pouvant découler de l'interaction d'un ensemble de facteurs biologiques (déplétion en neurotransmetteurs au niveau cérébral), psychologiques et sociaux (deuil, entrée en institution...) [7].

Il s'agit d'une maladie et non pas, comme cette image encore répandue, d'un manque de caractère ou d'un signe de faiblesse [8].

On parle **d'épisodes dépressifs majeurs**, cela ne signifie pas que les symptômes de la dépression sont sévères mais qu'ils correspondent aux critères des classifications actuelles. Le terme de dépression majeure équivaut donc à une dépression caractérisée [6]. La dépression peut être associée à des épisodes maniaques, il s'agit alors **de troubles bipolaires**. Lorsqu'elle est de faible intensité mais d'évolution lente et chronique (au minimum deux ans) on parle de **dysthymie** [8].

1.1. Classification

Il existe plusieurs classifications. L'acceptation d'une classification universelle ne pourra avoir lieu que lorsque les différents aspects de la dépression seront clairement identifiés (facteurs étiologiques, symptômes, mécanismes biologiques, action des antidépresseurs…) [9]. Seules les classifications étiologique et symptomatique seront abordées [10].

a- Classification étiologique

Cette classification sur l'origine présumée de la dépression est la suivante :

- <u>en fonction de l'état mental</u> : **dépression primaire** (chez un sujet sans antécédent psychiatrique) et la **dépression secondaire** (chez un sujet avec des antécédents psychiatriques)

- <u>en fonction des causes</u> : **dépression « endogène » ou « psychotique »** (déterminée génétiquement, se manifestant par une incapacité à avoir tout simplement du plaisir ou à faire face à des événements ordinaires de la vie) et **dépression exogène ou névrotique** (avec des facteurs environnementaux)

- en fonction de l'évolution : **dépression bipolaire** (psychose maniaco-dépressive), et **dépression unipolaire** (au moins deux phases de dépression entrecoupées par un état normal) [10].

b- Classification symptomatique

- **DSM-IV**

Voir annexe 2

Le manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quatrième édition, (DSM-IV)) est la référence internationale la plus utilisée pour diagnostiquer les troubles psychiatriques. Ce manuel est réalisé par l'association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association*, APA).

Le DSM-IV, permet notamment de distinguer **en fonction de l'intensité** trois catégories dans les **épisodes dépressifs majeurs** :

- **léger** : cinq symptômes dépressifs associés à des conséquences limitées sur la vie sociale et professionnelle du patient ou demandant de considérables efforts pour maintenir celles-ci ;

- **modéré** : non léger et non sévère ;

- **sévère** : huit ou neuf symptômes dépressifs associés à des conséquences indéniables sur la vie sociale et/ou professionnelle du patient.

Cette classification permet également de séparer les types de dépression en fonction de la présence de **caractéristiques mélancoliques**, **psychotiques** (hallucinations, idées délirantes) ou **atypiques** (hyper-réactivité à l'environnement : hyperphagie, hypersomnie…) [6].

Le DSM-IV, ne semble pas être suffisamment développé pour définir les dépressions gériatriques [11] car les symptômes la dépression sont très souvent masqués (plutôt physiques que psychologiques) [4].

- **CIM-10**

La CIM-10 (Classification Internationale des Maladies ou *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) 10ème édition, éditée depuis 1992 et

réalisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est l'alternative à l'utilisation du DSM-IV [12]. Sa principale originalité repose sur l'édition de plusieurs tomes reprenant la même classification mais la détaillant de façon de plus en plus approfondie. Ceci permet, aux différents acteurs d'accéder rapidement au niveau d'information qu'ils recherchent sans être « noyés » sous trop de données [9].

1.2. Echelles d'évaluation

Les échelles d'évaluation sont des instruments de dépistage [4].

Pour pouvoir évaluer une pathologie psychiatrique, il faut d'abord définir l'objectif souhaité : diagnostique, pronostique, évolutif… [13]

L'évaluation de la dépression fait partie de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Il existe de très nombreux outils d'évaluation de la dépression dont certains sont spécifiquement adaptés aux personnes âgées.

Les différentes échelles d'évaluation sont notamment : GDS (*Geriatric Depression Scale*), MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) et HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) [14].

Il est important de rappeler que ces échelles représentent une aide au diagnostic, mais ne remplacent en aucun cas l'expertise médicale [15]. Elles sont utilisées principalement dans la recherche clinique plus rarement en pratique quotidienne.

a - GDS (*Geriatric Depression Scale*)

Voir annexe 8

C'est l'échelle de référence car elle a été spécialement conçue, par *Yesavage et al.*, pour les sujets âgés. Elle est basée sur la réalisation d'un interrogatoire du patient en suivant un questionnaire composé de 30 items dont les réponses sont définies par « oui » ou « non ». Il se déroule pendant 5 à 10 minutes, et le score obtenu est comparé à une échelle (le seuil de détection est de 11 ; plus le score est élevé et plus le risque de dépression augmente). Il possède une sensibilité de 84% et une spécificité de 95% [11].

Il existe deux versions abrégées du GDS (voir annexe 9) :

- un questionnaire composé de 15 items [4] : sensibilité et spécificité sensiblement comparables avec la version complète du GDS pour un score seuil de 7 [13] ;
- un questionnaire composé de 4 items (mini-GDS) : son utilisation est controversée de par le nombre restreint d'items testés [15] (les 2 derniers items sont différents entre la France et l'Angleterre et le seuil de positivité est de 1 [13]).

Le GDS ne serait pas adapté pour la dépression du sujet très âgé (80 ans en moyenne), la sensibilité du test au diagnostic de dépression est dans ce cas diminuée à 60% pour la dépression majeure et 33% en cas de dépression mineure [13].

b- MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*)

Elle permet une évaluation assez exhaustive et présente peu de critères somatiques rendant son utilisation intéressante chez les personnes âgées [16]. Mais son temps de renseignement reste un frein et une réserve à son utilisation.

c- HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*)

C'est l'échelle de dépression la plus utilisée dans le monde mais son utilisation chez le sujet âgé en raison de la présence des items somatiques (5 sur 17 items) limite sa validité en cas d'organicité [16].

d- Echelles spécifiques

- **En cas de démence**

Si le patient présente un MMS<15 [15], l'utilisation du GDS n'est pas pertinente [13]. Une échelle a été spécialement élaborée dans ce cas, il s'agit du **CSDD (*Cornell scale for depression in dementia*)** développée par *Alexopoulos et al.* (1988) [4] (voir annexe 10). Le déroulement du questionnaire s'effectue différemment en consultation et en institution. En consultation, un interrogatoire d'une dizaine de minutes du patient est d'abord réalisé, suivi par celui de son entourage durant une vingtaine de minutes. En institution, l'investigateur remplit le questionnaire avec l'aide de l'équipe soignante. Les symptômes dus à une infirmité ou à une maladie somatique ne doivent pas être pris en compte lors du test (aucun point ne doit leur être attribué). Le score seuil est de 10 [15].

Il existe également en cas de démence un autre test : il s'agit du QD2AG de Pichot (test composé de 13 questions).

- **En cas de troubles psychiatriques**

Le **NPI (*NeuroPsychiatric Inventory*)** (voir annexe 11 et 12) est particulièrement adapté en présence de troubles psychiatriques. Il permet de déterminer la présence, l'importance d'un syndrome dépressif et son retentissement sur l'aidant, au travers des troubles du comportement [15].

1.3. Le diagnostic clinique

Chez le sujet âgé il est plus difficile de diagnostiquer une dépression car les symptômes sont moins francs que chez le sujet plus jeune [4].

Il est important de rappeler que l'existence de symptômes dépressifs ou anxieux lors du décès d'un conjoint, ou lors de tout autre événement grave intervenant dans la vie d'un patient, n'est pas suffisant pour établir le diagnostic d'une dépression [6].

La dépression chez le sujet âgé peut prendre différentes formes. Les tableaux cliniques : typique, mélancolique, masqué ou secondaire sont présentés dans l'annexe 1.

Chez le sujet âgé, la dépression est très souvent masquée [4]. Et, seulement 6% de ces dépressions seraient détectées [2].

Certaines pathologies ou traitements (appelés « dépressiogènes ») augmentent le risque de dépression.

Problèmes médicaux	Accident vasculaire cérébral Infarctus du myocarde Arthrite Maladie d'Alzheimer	Cancer Maladie de Parkinson Hypothyroïdie
Médicaments	Alcool Antiparkinsoniens Benzodiazépines Cimétidine Clonidine	Corticostéroïdes Digoxine Méthyldopa Opiacés Propranolol

Tableau 1 : Problèmes médicaux et médicaments associés à la dépression [7]

1.4. Mécanismes biologiques de la dépression

Sur le plan biologique, c'est la théorie monoaminergique, qui est à l'origine du développement des antidépresseurs. Elle reste encore d'actualité, malgré une théorie a minima ne permettant pas d'expliquer l'ensemble du processus. Elle se base sur l'hypothèse d'une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques, c'est-à-dire en sérotonine (5-HT), noradrenaline (NA) [7-17], et dans une moindre mesure la dopamine [6].

Depuis cette théorie, bien d'autres ont été formulées dont l'intervention du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et l'hypothèse neurokininergique.

Selon la première, la dépression serait le résultat d'un défaut du signal de transduction post-synaptique lors de la fixation du neurotransmetteur sur son récepteur (les taux de neurotransmetteur et de récepteur seraient normaux). Ce défaut aurait pour origine le gène du BDNF qui maintient la viabilité des neurones. Sous l'action du stress, ce gène serait réprimé, donc la synthèse du BDNF ne serait plus assurée. Ce déficit en BDNF entraînerait une apoptose des neurones. Les antidépresseurs activeraient la synthèse du BDNF. Cette théorie expliquerait, par la diminution du nombre de neurones répondeurs, la baisse de l'activité des antidépresseurs et l'augmentation de fréquence des épisodes dépressifs au long cours.

L'hypothèse neurokininergique du dysfonctionnement émotionnel est basée sur le fait que la substance P, substance impliquée dans le mécanisme de réponse à la douleur, serait également un antagoniste des peptides neurotransmetteurs des neurokinines (ou tachykinines) et aurait une action antidépressive, voire de façon plus large, une action sur les troubles liés à un dysfonctionnement émotionnel comme l'anxiété ou la schizophrénie.

Des molécules issues de la recherche fondée sur ces théories sont en cours d'évaluation [8].

Chez la personne âgée, d'autres causes ont été identifiées comme l'incoordination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la modification des rythmes circadiens [7].

II - LA PERSONNE ÂGEE

Dans les pays industrialisés, l'augmentation de l'espérance de vie a modifié les critères définissant la vieillesse. On ne peut plus assimiler des patients de 65 ans à ceux de 90 ans. Pour permettre d'étudier au mieux cette tranche d'âge, des sous groupes ont été établis. On parle de

jeunes-vieux (*young-old* , de 65 à 74 ans), de vieux-moyens (*middle-old*, de 75 à 84 ans) et de vieux-vieux (*old-old*, ayant un âge supérieur à 85 ans) [3] .

2.1. Prévisions démographiques

En France, selon l'INSEE, en 2030, l'effectif des soixante ans ou plus augmentera de 64% et atteindra 20 millions de personnes : ce groupe d'âge représentera alors 31% de la population contre 20,6% en 2000. Cette augmentation sera encore plus forte dans le haut de la pyramide des âges : l'effectif des 75 ans et plus, va doubler entre 2000 et 2030, passant de 4,2 à 8,3 millions de personnes. Une évolution similaire est attendue pour les 85 ans et plus, avec 2,4 millions de personnes en 2030 contre 1,2 millions en 2000 [18-19].

En revanche, cette évolution ne sera pas uniforme sur tout le territoire français. La part des plus de 60 ans varierait selon les régions de 23% en Ile de France, à 40% dans le Limousin. Le maillage national de l'offre de soins gériatriques devra pouvoir répondre à cette évolution.

Au niveau régional, en 2004, l'indice de vieillissement des Pays de Loire était déjà supérieur à la moyenne nationale avec de grandes disparités entre ses 5 départements. Si les tendances actuelles se poursuivent, la proportion des soixante ans et plus, approcherait les 50% sur les côtes vendéennes en 2030 [19].

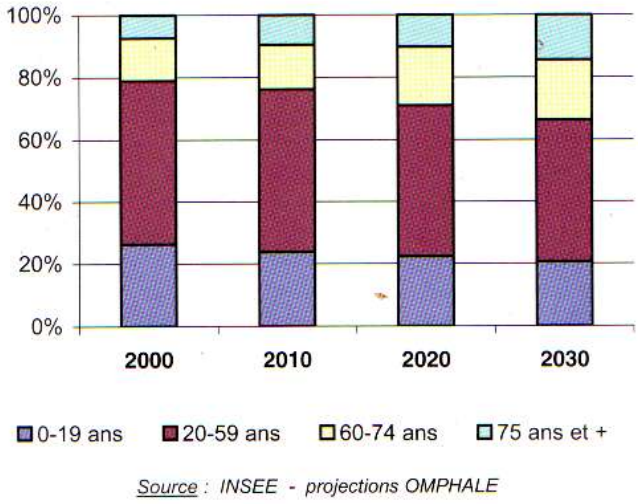


Figure 1 : Evolution de la structure régionale en Pays de la Loire par tranche d'âge [19]

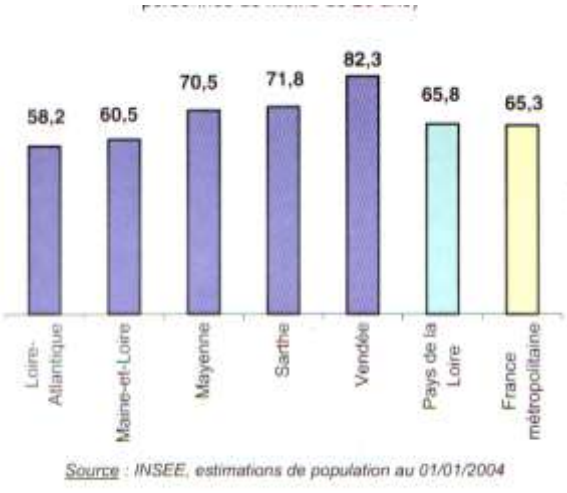


Figure 2 : Indice de vieillissement par département en 2004 (nombre de personnes de 65 ans et plus pour 100 personnes de moins de 20 ans) [19]

2.2. Epidémiologie de la dépression et du risque suicidaire dans cette population

La prévalence de symptômes dépressifs chez les sujets âgés est d'environ 16%, contre 2 à 3% selon les études dans la population générale [1-2-3]. Celle-ci atteint 40% chez les sujets âgés institutionnalisés [4].

Parallèlement à cette augmentation, la fréquence des décès par suicide s'accroît elle aussi, avec l'âge. Même si en valeur absolue, au niveau de la population française (10660 suicides enregistrés en France en 2003 avec une sous-déclaration estimée entre 20 et 25%), ils représentent une part minoritaire de l'ensemble des suicides. Lorsqu'on reporte ce chiffre au nombre de personnes appartenant à cette tranche d'âge, on obtient une fréquence élevée. En effet, on observe un taux de mortalité masculine par suicide (nombre de suicides pour 100000 habitants) multiplié par 10 entre la tranche d'âge des 15-24 ans et celle des plus de 84 ans [20].

Plus qu'une augmentation de la fréquence des tentatives de suicides (TS), c'est le pourcentage de « réussite » de celles-ci qui s'accroît considérablement avec l'âge (avant 25 ans, chez les femmes il y a 160 TS pour 1 suicide, tandis qu'après 65 ans, 3 TS pour 1 suicide [3]). Le mode de suicide diffère selon les lieux : pendaison, armes à feu, noyade ou ingestion de toxiques au domicile ; et majoritairement par pendaison et défenestration en institution [21]. Contrairement à une idée fausse, en dehors du cadre de la dépression chez le sujet âgé, le suicide existentiel reste marginal [3].

Il est rare que le suicide chez une personne âgée soit commis de façon impulsive, il est au contraire très réfléchi et particulièrement préparé [22]. Dans ce contexte, il est important de noter que 75% des personnes âgées qui se sont suicidées, avaient, dans le mois précédant leur décès, consulté leur médecin [3].

En dehors du risque suicidaire, certaines études font état d'une surmortalité de 10% à un an des patients déprimés par rapport aux non déprimés [3].

L'évaluation du risque suicidaire doit être réalisée systématiquement à l'interrogatoire chez tout sujet présentant des symptômes dépressifs ou anxieux [6]. En effet, la verbalisation du risque suicidaire reste sa meilleure prévention en garantissant une prise en charge optimale par les professionnels de santé et l'entourage (surveillance et initiation d'un traitement) [22].

Les facteurs de risque suicidaire dans la population âgée sont : l'âge élevé, l'isolement social, le sexe (homme>femme), les pathologies associées algiques et/ou limitantes entraînant une dépendance physique [22].

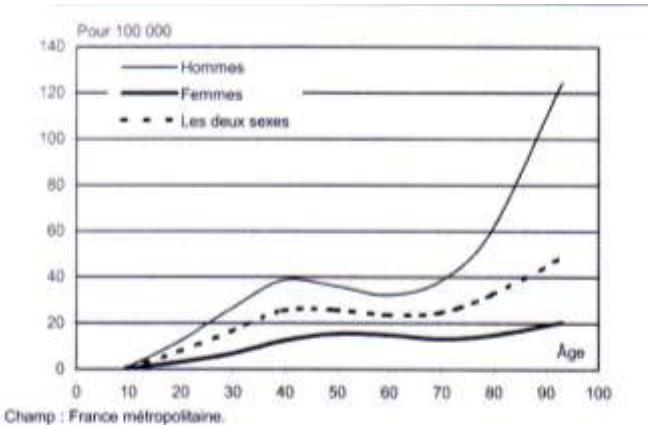


Figure 3 : Taux de suicide pour 100 000 habitants selon le sexe et l'âge en France métropolitaine en 2002 [20]

2.3. Le vieillissement et ses conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Le vieillissement est le résultat d'un processus complexe, progressif, universel et inéluctable. De nombreuses théories ont été établies pour tenter d'identifier les causes de ce vieillissement. Elles sont principalement basées sur deux concepts : celui du vieillissement cellulaire programmé (génétique) et celui du vieillissement non génétique (intervention de facteurs exogènes) [7].

Les conséquences du vieillissement les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes (cette liste est non exhaustive et les modifications n'interviennent pas chez tous les sujets âgés) :

- Modification de la cinétique des médicaments [7] :
  - Absorption :
    - **Elévation du pH gastrique** (modification du degré d'ionisation des acides faibles qui sont alors moins absorbés) ;
    - **Diminution de la mobilité gastro-intestinale** (ralentissement de la vidange gastrique et augmentation du temps de transit intestinal des médicaments ; ceci entraîne un délai plus long de libération du principe actif des formes solides, sans impact sur les formes liquides) ;

- **Diminution du débit sanguin mésentérique** pouvant induire un retard d'absorption intestinale ;
- **Autres facteurs intervenant dans la modification de l'absorption chez le sujet âgé** (dysphagie, modification des habitudes alimentaires, maladie…).

o Biodisponibilité et effet de premier passage hépatique

- **Diminution de l'effet de premier passage hépatique**, induisant une augmentation de la **biodisponibilité** du principe actif dans un ordre de mesure difficile à prévoir, et donc une élévation de la concentration plasmatique du médicament administré voire une atteinte des concentrations toxiques ; a contrario, une prodrogue verra sa concentration plasmatique diminuée.

o Distribution

- **Augmentation de la masse adipeuse** (augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles) ; à l'inverse, chez les sujets très âgés, qui perdent du poids de façon marquée, la masse adipeuse est donc très diminuée ;
- **Diminution de l'eau corporelle totale** (diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles) ;
- **Diminution de l'albumine sérique** (augmentation de la fraction libre du médicament (acides faibles) ;
- **Augmentation de l'alpha-1-glycoprotéine acide** (augmentation de la fraction libre du médicament (bases faibles)).

o Métabolisme

- **Diminution du flux sanguin hépatique** (diminution de la clairance hépatique avec un coefficient d'extraction élevé) ;

- **Diminution de la masse hépatique** et donc du nombre d'hépatocytes fonctionnels ;
- **Diminution de l'activité enzymatique** (ralentissement des réactions d'oxydation et diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction faible).

- Elimination

La diminution de la filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire et de la masse rénale vont avoir les mêmes conséquences, c'est-à-dire une diminution de l'élimination rénale et une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments à élimination rénale prépondérante.

Suite à ces modifications de la pharmacocinétique, une **évaluation régulière** des fonctions rénale et hépatique du patient âgé est indispensable et, lorsque c'est possible, il faut privilégier les produits à ½ vies courtes, sans métabolites actifs, à fixation protéique faible et ayant un volume de distribution modéré [22].

- Modification de la pharmacodynamie des médicaments :
  - La modification avec l'âge de la relation concentration-effet thérapeutique est indéniable. Celle-ci est le plus souvent à l'origine d'une augmentation de la sensibilité des personnes âgées aux effets indésirables médicamenteux (EIM). Cependant, les causes de ces modifications ne sont pas encore totalement élucidées.

C'est pour cette raison que l'initiation du traitement pour la plupart des antidépresseurs doit se faire à des doses inférieures à celles préconisées chez l'adulte [6] pour permettre d'évaluer la tolérance du sujet au traitement.

Le **concept de fragilité** intègre des données physiologiques et fonctionnelles qui caractérisent l'état d'un sujet âgé. Il permet de distinguer les personnes âgées fragilisées (« frail elderly »)

de celles en bonne santé (« fit elderly »). Il est évalué lors de l'EGS et est indispensable pour adapter au mieux la prise en charge médicale de ces patients [23].

III- TRAITEMENTS

Il existe différents moyens de prise en charge des patients dépressifs. Les principaux types de traitements sont : les antidépresseurs, la psychothérapie et l'électroconvulsivothérapie [6-7-10]. Les deux derniers points seront abordés de façon succincte car ils ne font pas partie de l'objet de ce travail.

Les mesures hygiéno-diététiques et la prise en compte de facteurs sociaux sont des critères indispensables à la prise en charge d'un épisode dépressif [6-46].

3.1. Médicaments

Les médicaments antidépresseurs sont développés par les laboratoires pharmaceutiques depuis une cinquantaine d'années.

Ils sont initialement testés sur un modèle animal de désespoir (exemple la nage forcée : un rat est placé dans un cylindre d'eau dont il ne peut pas sortir, il va nager pendant un certain temps puis se laisser flotter ; sous antidépresseur, les animaux vont nager plus longtemps par espoir d'une issue favorable [9]).

La phase III des essais cliniques sur les antidépresseurs, est le plus souvent effectuée en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo et/ou molécule de référence pendant 4 à 8 semaines. Les études plus longues de 3 à 12 mois sont plus rares. Le risque suicidaire élevé chez un patient est le plus souvent considéré comme un critère d'exclusion de l'étude [6].
Le problème des essais cliniques est qu'ils sont rarement réalisés sur une population très âgée et polymédicamentée [22]. De plus, l'échelle d'évaluation la plus utilisée pour affirmer ou infirmer l'efficacité d'un traitement est celle d'Hamilton, échelle d'évaluation non adaptée à la gériatrie. C'est donc, lors de la commercialisation des produits qu'on découvre leurs effets dans cette tranche de population.

En revanche, des résultats de méta-analyses d'études ont montré que la symptomatologie suicidaire de l'ensemble de la population y compris chez le sujet âgé s'améliore sous

traitement par antidépresseur. Mais, ces résultats sont insuffisants pour établir une conclusion définitive [6].

Il est important de savoir que l'effet placebo est particulièrement élevé dans le traitement de la dépression puisqu'il occasionne dans certaines études un taux de réponse allant jusqu'à 40% [9]. Pour pouvoir déterminer l'efficacité d'un nouvel antidépresseur, il faut que celui-ci montre une supériorité de plus de 20% par rapport au placebo [17].

Il n'existe pas de preuve d'efficacité des traitements antidépresseurs dans les formes mineures de dépression ou dysthymies [24].

a- Classification et historique des antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être classés en fonction de leur structure chimique, de leur mécanisme d'action ou de leurs effets cliniques (psychotonique, intermédiaire ou sédatif) (voir annexe 3) [10-17]. Aucune classification n'est à ce jour satisfaisante [25]. Ce mémoire est basé sur la classification utilisée par l'Afssaps dans son rapport d'octobre 2006, c'est-à-dire en fonction du mécanisme d'action.

Il existe cinq classes pharmacologiques : les imipraminiques (tricycliques ou non), les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Serotonine et de la Noradrenaline (IRSN), les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) (répartis en IMAO non sélectif et IMAO-A) et les autres antidépresseurs (autres AD) ayant un mécanisme d'action différent [6].

Le millepertuis (utilisé dans les « manifestations dépressives légères et transitoires » et n'ayant pas d'indication dans les dépressions caractérisées) les acides gras polyinsaturés oméga-3 (dont l'efficacité dans les troubles dépressifs n'a pas été démontrée) [6] et la duloxétine (Cymbalta®), molécule ayant obtenu une AMM dans le traitement de la dépression caractérisée en 2006 mais qui n'est pas encore commercialisée en France [26], ne seront pas étudiés.

CLASSE	NOM	DCI
Imipraminiques	Anafranil®	Clomipramine
	Défanyl®	Amoxapine
	Elavil®	Amitriptyline
	Laroxyl®	Amitriptyline
	Ludiomil®	Maprotiline
	Prothiaden®	Dosulépine
	Quitaxon®	Doxepine
	Surmontil®	Trimipramine
	Tofranil®	Imipramine
ISRS	Seropram®	Citalopram
	Seroplex®	Escitalopram
	Prozac®	Fluoxetine
	Floxyfral®	Fluvoxamine
	Deroxat®	Paroxetine
	Divarius®	Paroxetine
	Zoloft®	Sertraline
IRSN	Ixel®	Milnacipran
	Effexor®	Venlafaxine
IMAO non sélectif	Marsilid®	Iproniazide
IMAO sélectif A	Moclamine®	Moclobémide
Autres AD	Athymil®	Mianserine
	Norset®	Mirtazapine
	Stablon®	Tianeptine

Tableau 2 : Les antidépresseurs commercialisés en France en 2007 par classes pharmacologiques [6]

Rq : La mirtazapine est classée dans les autres AD dans le rapport de l'Afssaps d'octobre 2006, alors qu'elle est souvent classée dans d'autres publications dans les ISRN [27].

Les premiers antidépresseurs mis sur le marché ont été l'iproniazide et l'imipramine. Ils ont été découverts au cours des années cinquante. Tous deux ont été initialement développés dans d'autres indications, et la découverte de leur propriété antidépressive a été fortuite. L'iproniazide, qui fut synthétisé initialement pour le traitement de la tuberculose sans grand succès, avait présenté lors des études chez le rat ainsi que lors des observations cliniques effectuées chez les malades traités, une possible stimulation psychique. En 1956, le psychiatre américain Nathan Kline l'administra à des patients atteints de schizophrénie. Il constata une amélioration considérable de l'humeur des patients présentant un syndrome dépressif tandis que les symptômes de leur maladie s'accroissaient.

L'imipramine (analogue structural de la chlorpromazine) fut de la même manière utilisée dans le traitement de la schizophrénie. Le psychiatre suisse Roland Kuhn observa lors de son administration une absence d'efficacité dans le traitement de la schizophrénie, mais un effet très favorable chez les sujets schizophrènes dépressifs.

L'imipramine fut mise sur le marché comme antidépresseur un an après l'iproniazide, c'est-à-dire en 1958 [28].

L'efficacité de ces deux classes médicamenteuses (IMAO non sélectif et imipraminiques) a été démontrée mais elles présentent de nombreux effets indésirables.

Il a fallu attendre la fin des années quatre-vingts, pour voir émerger une nouvelle classe d'antidépresseurs, les ISRS, qui depuis est largement prescrite à travers le monde.

Les IRSN ont été commercialisés à la fin des années quatre-vingt-dix.

date de Commercialisation en France	Classe	NOM	DCI
1961	Imipraminiques	SURMONTIL® 25MG CPR	TRIMIPRAMINE MALEATE ACIDE
1962	Imipraminiques	TOFRANIL® 10MG CPR	IMIPRAMINE CHLORHYDRATE
1964	Imipraminiques	LAROXYL® ROCHE 50MG CPR	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE
1967	Imipraminiques	ANAFRANIL® 25MG CPR	CLOMIPRAMINE CHLORHYDRATE
1972	Imipraminiques	QUITAXON® 10MG/ML SOL BUV FL 30ML	DOXEPINE CHLORHYDRATE
1974	Imipraminiques	LUDIOMIL® 25MG CPR	MAPROTILINE CHLORHYDRATE
1979	Autres AD	ATHYMIL® 10MG CPR	MIANSERINE CHLORHYDRATE
1984	Imipraminiques	PROTHIADEN® 75MG CPR	DOSULEPINE CHLORHYDRATE
1986	ISRS	FLOXYFRAL® 50MG CPR	FLUVOXAMINE MALEATE
1988	Imipraminiques	DEFANYL® 50MG CPR	AMOXAPINE
1988	Autres AD	STABLON® 12,5MG CPR	TIANEPTINE SODIQUE
1989	ISRS	PROZAC® 20MG GELULE	FLUOXETINE CHLORHYDRATE
1994	IMAO sélectifs A	MOCLAMINE® 150MG CPR	MOCLOBEMIDE
1995	ISRS	DEROXAT® 20MG CPR	PAROXETINE CHLORHYDRATE HEMIHYDRATE
1995	ISRS	SEROPRAM® 20MG CPR	CITALOPRAM BROMHYDRATE
1997	ISRS	ZOLOFT® 50MG GELULE	SERTRALINE CHLORHYDRATE
1997	IRSN	IXEL® 25MG GELULE	MILNACIPRAN CHLORHYDRATE
1997	IRSN	EFFEXOR® 50MG CPR	VENLAFAXINE CHLORHYDRATE
1999	Autres AD	NORSET® 15MG CPR	MIRTAZAPINE
2002	ISRS	SEROPLEX® 10MG CPR	ESCITALOPRAM OXALATE
2005	IMAO non sélectifs	MARSILID® 50MG CPR	IPRONIAZIDE PHOSPHATE

Tableau 3 : dates de commercialisation en France de quelques antidépresseurs [26]

Depuis leur apparition sur le marché, des antidépresseurs ont vu leur commercialisation interdite en France. L'Afssaps a notamment retiré du marché :

- Cledial® (Medifoxamine) : son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été abrogée le 03/03/2000 suite à un rapport bénéfice/risque défavorable : hépatotoxicité et absence d'efficacité démontrée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs [29].
- Survector® (Amineptine) : il a été retiré du marché en 1999, ceci en raison de ses effets indésirables (dépendances et risques d'hépatites) [30-31].

Récemment, certains antidépresseurs ont obtenu une AMM dans le traitement des troubles anxieux : dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (ex : clomipramine, sertraline, fluoxetine) ; dans les Troubles Paniques (TP) (ex : clomipramine, paroxetine, citalopram) ; dans les Troubles Anxieux Généralisés (TAG) (ex : escitalopram, venlafaxine) ; dans la Phobie Sociale (PS) (ex : paroxetine, venlafaxine) et dans les Etats de Stress Post-Traumatique (ESPT) (ex : paroxetine). Cette action anxiolytique est indépendante de leur action antidépressive [6].
Les antidépresseurs ont également d'autres indications comme l'énurésie, la migraine, ou les douleurs neuropathiques [6]. Celles-ci ne seront pas prises en compte.

b- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des antidépresseurs n'est pas encore totalement élucidé [6]. De nombreuses questions restent en suspens. Le laps de temps séparant la réaction biochimique (pratiquement immédiate) de l'amélioration clinique du syndrome dépressif (deux ou trois semaines après le début du traitement [28]), laisse supposer l'intervention d'autres mécanismes directs ou indirects. Grâce aux recherches scientifiques en cours, de nouveaux traitements basés sur des concepts novateurs pourraient voir le jour [32]. La suite de ce paragraphe fait part des connaissances actuelles sur le sujet.
Le mécanisme d'action des antidépresseurs est essentiellement basé sur la théorie monoaminergique, c'est à dire : une inhibition du recaptage, une diminution de la dégradation, un blocage du rétrocontrôle inhibiteur ou une action au niveau du second messager des monoamines : noradrénaline, sérotonine ou dopamine [32].

- **Les antidépressseurs imipraminiques**

Les termes « imipraminiques » et « tricycliques » ne sont pas entièrement superposables. En effet, des antidépresseurs n'ayant pas une structure tricyclique (déclinée à partir du noyau iminodibenzyle, et dont la partie variable est la chaîne latérale porteuse de la fonction amine secondaire ou tertiaire [25]) font partie des imipraminiques de par leurs propriétés pharmacologiques et cliniques (ex : maprotiline). Et inversement, certaines molécules présentant une structure chimique tricyclique ne sont pas intégrées à la classe des

imipraminiques, à cause de leurs propriétés pharmacologiques et cliniques (ex : tianeptine) [29]. L'appellation « imipraminiques » est plus fréquemment employée.

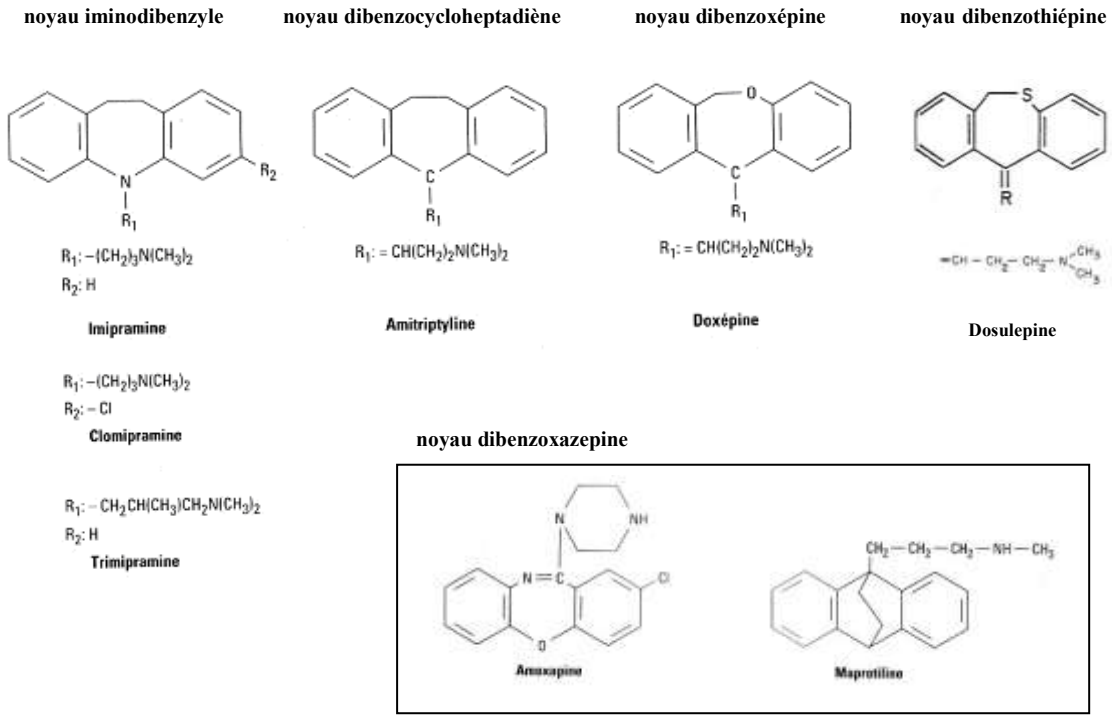


Figure 4 : formules développées des antidépresseurs imipaminiques commercialisés en France en 2007 [24-33]

Les imipraminiques inhibent la recapture de la noradrenaline et de la sérotonine, et à un moindre degré la dopamine [8]. L'inhibition prépondérante pour l'un ou l'autre de ces deux neurotransmetteurs varie selon les molécules [34]. Par exemple, la clomipramine inhibe plus spécifiquement la recapture de la sérotonine ; d'autres, comme la maprotiline, sont plus sélectives pour la noradrénaline que pour la sérotonine. La plupart cependant bloquent autant la recapture de la sérotonine que de la noradrenaline [8]. Ils agissent par effet, soit de la molécule mère, soit de l'un de leurs métabolites (ex : la clomipramine inhibe la recapture de la sérotonine, mais c'est son métabolite la desméthylclomipramine qui inhibe la noradrenaline) [34].

Presque tous les antidépresseurs tricycliques ont au moins trois autres propriétés ; ils bloquent les récepteurs cholinergiques muscariniques, histaminergiques H1 et les récepteurs adrénergiques alpha 1. Ces propriétés seraient à l'origine de leurs EIM [8].

Voir annexe 3

- **Les IMAO (Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase)**

La monoamine oxydase est une enzyme à l'origine du catabolisme des monoamines dont la serotonine, la noradrenaline et la dopamine. Ce catabolisme s'effectue par une réaction de désamination oxydative.

$$R - CH_2 - NH2 \xrightarrow[+ O_2 + H_2O]{MAO} R - CHO + NH_3 + H_2O_2$$

Il existe deux types de monoamines oxydases (MAO) : A et B, qui possèdent leurs propres substrats

	MAO-A	MAO-B
Substrats	SÉROTONINE NORADRÉNALINE DOPAMINE TYRAMINE	DOPAMINE PHÉNYLÉTHYLAMINE TRYPTAMINE TYRAMINE
Indication des IMAO	antidépresseur	antiparkinsonien

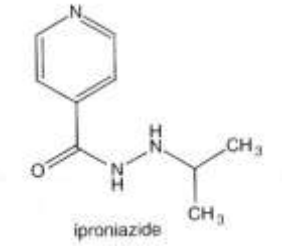
Tableau 4 : substrats des MAO A et B [35]

L'effet antidépresseur est obtenu par inhibition de la MAO-A, c'est-à-dire qu'en diminuant le catabolisme de la serotonine, de la noradrenaline et de la dopamine, leur concentration va augmenter.

Il existe deux catégories d'inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) : **les IMAO non sélectifs** et **les IMAO sélectifs**. Seul l'IMAO spécifique de la MAO-A sera détaillé puisque c'est lui qui possède une action antidépressive [35].

- Les IMAO non sélectifs

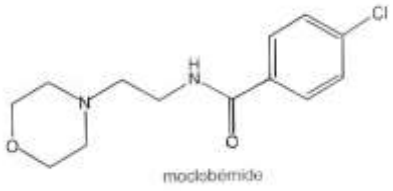
Les IMAO non sélectifs inhibent à la fois la MAO-A et la MAO-B. En France, un seul représentant de cette classe est actuellement commercialisé, il s'agit de l'iproniazide (Marsilid®). Il possède une action irréversible.



L'iproniazide est peu utilisé car, en inhibant les deux MAO A et B, il bloque la voie catabolique de la tyramine.

Figure 5 : Formule développée de l'Iproniazide

- Les IMAO séléctifs de la MAO-A



Le maintien de l'activité de l'une des MAO (A ou B) est suffisant pour conserver la voie catabolique de la tyramine [32].

Figure 6 : formule développée du moclobémide

Le moclobémide (Moclamine®), seul représentant en France de cette classe a un effet de courte durée et réversible [24].

- **Les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) ou SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*)**

Les ISRS, comme leur nom l'indique, bloquent spécifiquement le système de recapture de la sérotonine.

Il existe 7 groupes de récepteurs de la sérotonine (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 et 5-HT7), eux-mêmes subdivisés en sous-classes (A, B, …). Ils sont localisés de façon non homogène au niveau cérébral et à la périphérie. Certains récepteurs comme 5-HT1A et 5-HT1B sont principalement présynaptiques et modulent la libération de sérotonine. Les autres sont majoritairement post-synaptiques, les sous-types 5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2C joueraient un rôle important dans la modulation de l'activité antidépressive [32].

Lors d'un épisode dépressif, les neurones sérotoninergiques présentent un déficit en sérotonine. Ce déficit induit une augmentation du nombre des récepteurs pré et post-synaptiques de la sérotonine (hypersensibilisation), [8] ce qui démontre l'existence d'un phénomène adaptif à l'hypofonctionnement sérotoninergique [5].

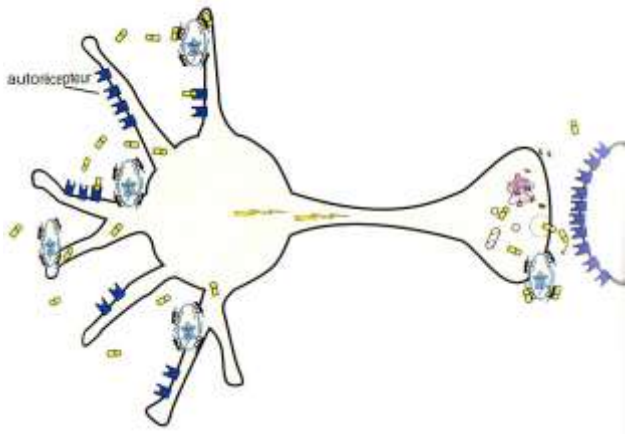
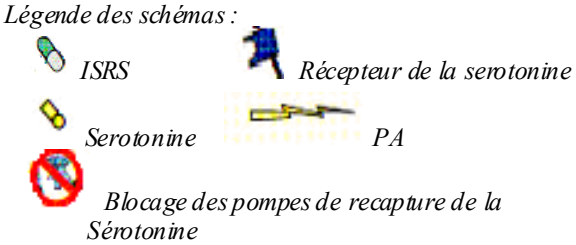


Figure 7 : neurone sérotoninergique chez un patient dépressif [8]



Après son administration, l' ISRS va rapidement bloquer la pompe de la recapture de la sérotonine. Cette inhibition va entraîner un accroissement du taux de sérotonine au niveau des régions somatodendritiques du neurone (à gauche).

Cette augmentation va être à l'origine de la désensibilisation, (*down régulation*) des récepteurs présynaptiques (=autorécepteurs) 5HT1A.

Cette désensibilisation va diminuer le rétrocontrôle négatif. La stimulation du neurone sérotoninergique par l'intermédiaire de Potentiel d'action (Pa) va alors avoir lieu, entraînant la libération de la sérotonine au niveau de la terminaison axonale.

Il existe néanmoins un laps de temps entre l'augmentation de sérotonine au niveau somatodentritique et la libération de sérotonine au niveau de la fente synaptique. Celui-ci correspondrait au délai nécessaire à la sérotonine pour désensibiliser les autorécepteurs et cliniquement au temps d'action des antidépresseurs.

La désensibilisation des récepteurs post-synaptiques, serait à l'origine de la diminution des EIM dus aux ISRS avec le temps [8].

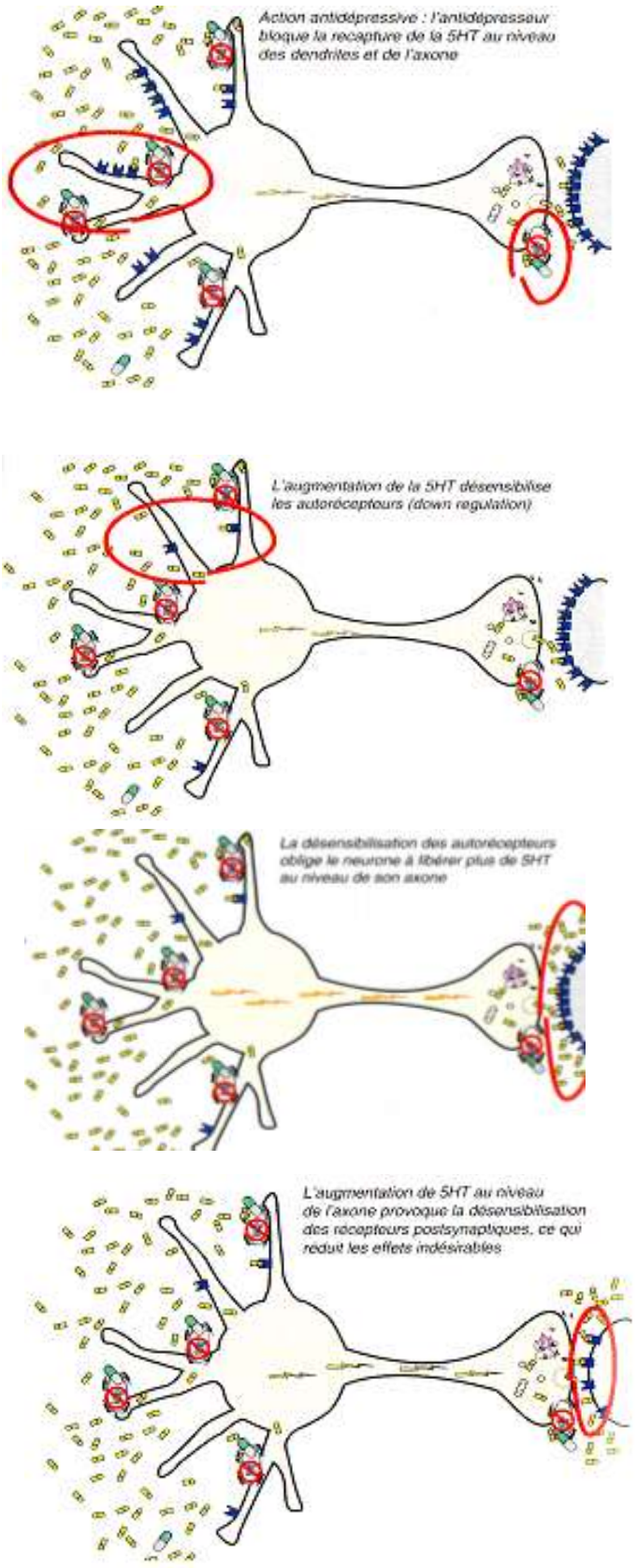
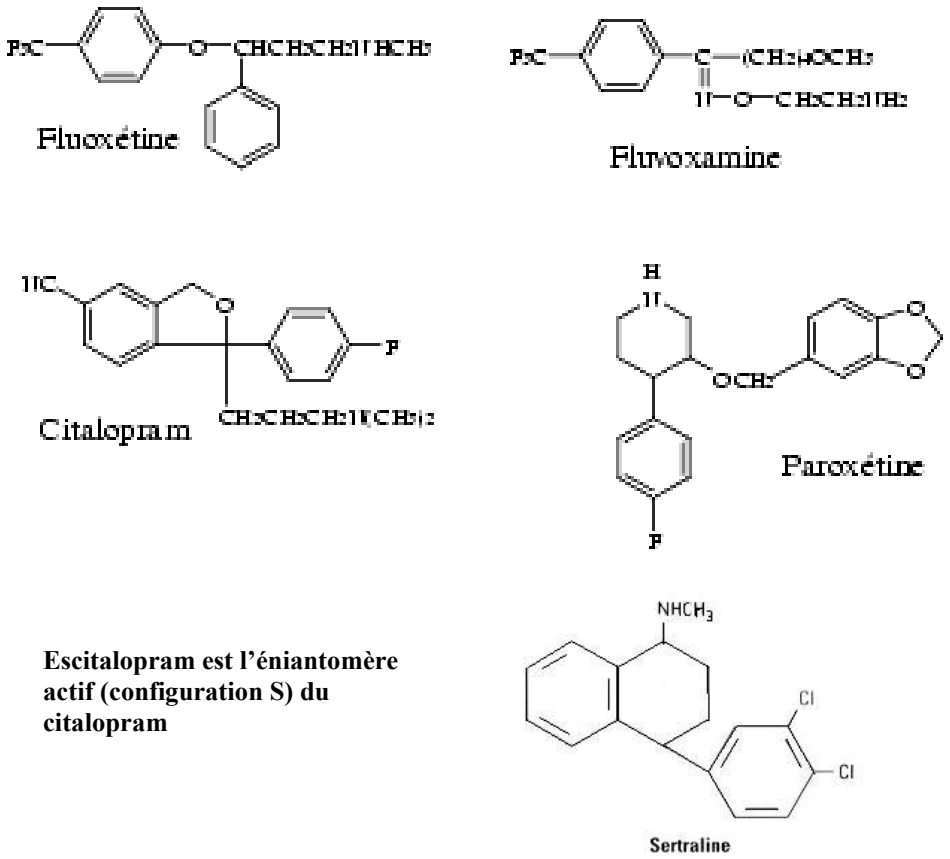


Figure 8 : Etapes du mécanisme ISRS [8]

Formules développées des molécules appartenant à cette classe :



Escitalopram est l'éniantomère actif (configuration S) du citalopram

Figure 9 : Formules développées des ISRS commercialisés en France en 2007 [35]

- **Les IRSN (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) ou SNRI (*Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*)**

En France, deux IRSN sont commercialisés : le milnacipran et la venlafaxine. Ils vont bloquer la pompe de recapture de la sérotonine située sur les neurones sérotoninergiques ainsi que la pompe de recapture de la noradrénaline située sur les neurones noradrénergiques [8]. Ils possèdent peu d'effets sur les autres neurotransmetteurs et représentent un choix intéressant d'antidépresseur en gériatrie [7].

La venlafaxine est un inhibiteur plus puissant de la recapture de la sérotonine que de celle de de la noradrenaline. En effet à dose thérapeutique faible, son action s'apparente plus à celle d'un ISRS et lorsqu'on augmente les doses (plus de 225mg/j), elle développe sa double action

responsable notamment d'une augmentation légère ou modérée de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle [24].

- **Les autres AD**

Figure 10 : Formules développées des autres antidépresseurs commercialisés en France en 2007 [35]

La **tianeptine** présenterait des effets dopaminomimétiques [34] mais son mécanisme d'action reste encore à préciser.

La **mirtazapine,** médicament dérivé de la miansérine [24], agirait en bloquant :

- les récepteurs α2-présynaptiques au niveau noradrénergique augmentant la libération de la noradrénaline (NA). Puis, la NA libérée va stimuler les neurones sérotoninergiques par l'intermédiaire des adénorécepteurs α1-présynaptiques, entraînant une augmentation de la libération de la sérotonine [9].
- les hétérorécepteurs α2-présynaptiques, situés sur le « bouton » terminal de l'axone du neurone sérotoninergique, ce qui va empêcher le retrocontrôle négatif et induire une plus grande libération de sérotonine [8].

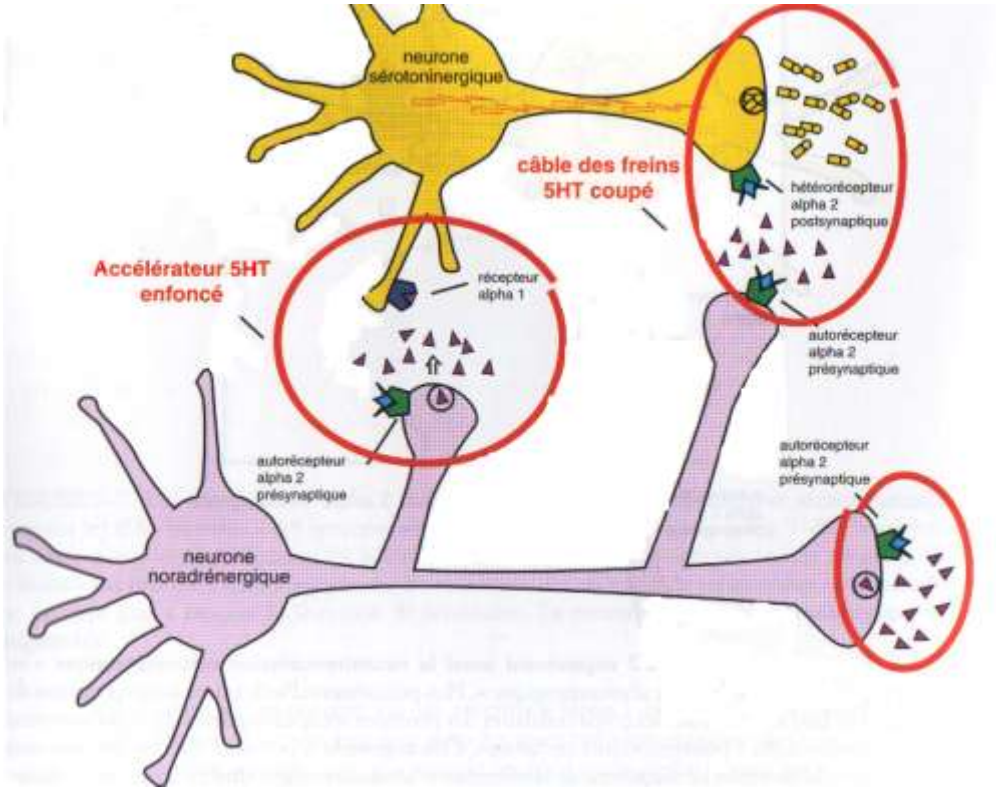


Figure 11 : Interaction entre le neurone noradrénergique et le neurone sérotoninergique [8]

Au niveau post-synaptique, la sérotonine libérée va stimuler les récepteurs 5HT1A, à l'origine de l'effet antidépresseur.

La mirtazapine va également se fixer sur des récepteurs post synaptiques bloquant ainsi leur site de liaison à la sérotonine : 5HT2A (à l'origine : action anxiolytique), 5HT2C (à l'origine : action anxiolytique, hypnotique, absence de trouble sexuel), 5HT3 (à l'origine : action anti-émétique) et les récepteurs de l'histamine (à l'origine : action orexigène et sédative) [7-8].

La **miansérine** va également bloquer, tout comme la mirtazapine, les récepteurs post synaptiques 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 et les récepteurs de l'histamine [7-8]. En revanche, elle a une action noradrenergique prédominante, car la molécule de miansérine va se fixer sur les adénorécepteurs α1-présynaptiques situés sur les neurones serotoninergiques, empêchant la fixation de la NA et ne favorisant donc pas la libération de la sérotonine.

c- Posologies

L'initiation d'un traitement antidépresseur doit s'effectuer de façon progressive. Chez les sujets âgés, de récentes études ont démontré que les posologies de départ indiquées dans les RCP étaient trop élevées [7]. Néanmoins, le retard de traitement et des doses d'entretien trop faibles sont sources de chronicité [22].

d- Pharmacocinétique

Voir annexe 6

e- Modalités d'administration [10]

La voie d'administration orale (per os) est la plus utilisée.
En revanche, dans des cas de dépressions sévères, les voies intra-veineuse lente ou intra-musculaire peuvent être ponctuellement utilisées. Elles garantissent l'observance du traitement et ont un effet rassurant pour le patient. Dans son inconscient, le patient associe injection et qualité de prise en charge par l'équipe médicale, c'est le phénomène dit de « *nursing* » [36]. Il est important de préciser que ces voies ne réduisent pas le délai pharmacodynamique d'action des antidépresseurs [6].
En général, les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires (voir annexe 3) doivent être administrés le matin ou avant 17 heures et les agents sédatifs le soir.
Chez les sujets âgés, les problèmes de déglutition sont fréquents. La question de pouvoir ou non écraser les comprimés est récurrente. En effet, lorsque le RCP mentionne qu'il ne faut « pas écraser ou croquer » les comprimés, ces mentions sont à respecter strictement pour différents motifs :
- **un goût amer** du principe actif qui sera révélé lorsque son enrobage sera brisé (ex : clomipramine, imipramine, mirtazapine). Ce critère est très important à prendre en compte car il est une des causes d'inobservance du traitement ;
- **un problème de tolérance** du à une propriété irritante du principe actif (fluvoxamine) ou une anesthésie de contact de la muqueuse buccale (miansérine) ;

- un problème de cinétique : les formes à libération prolongée (LP) ne doivent pas être écrasées.

La formulation galénique peut réduire certains effets indésirables. Pour exemple, l'incidence et la sévérité des nausées ont été réduites (par 2 ou 3) avec la formulation de la venlafaxine sous forme à libération prolongée [37].

Dès qu'il existe une forme buvable il faut privilégier son utilisation chez les patients ayant des problèmes de dysphagie [7]. Il faut toutefois se méfier de la vitesse de résorption des formes buvables des imipraminiques pouvant engendrer un surdosage [6].
Les laboratoires pharmaceutiques ne mentionnent pas systématiquement si les comprimés peuvent être ou non écrasés. Or, en gériatrie, le recueil de cette information est essentiel pour aider les soignants à choisir le traitement le plus adapté à un patient qui présente des difficultés de déglutition. Cette mention devrait être obligatoire pour l'obtention de l'AMM. Elle figurerait alors dans tous les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

f- Effets indésirables

Voir annexes 14 et 15

Les trois grands principes à retenir en matière d'effets indésirables liés à l'utilisation des antidépresseurs sont :

- **ne pas confondre les effets indésirables et les symptômes de la dépression** (par exemple : idées suicidaires, anxiété, insomnie ou la constipation). Pour cela, il faut s'aider de la chronologie des événements (apparition, évolution sous traitement) ;
- de savoir que ces effets indésirables sont majoritairement **dose-dépendants ;**
- et le plus souvent **transitoires** (apparaissant en début de traitement et disparaissant par la suite) [6].

La prise en compte des effets indésirables médicamenteux (EIM), à efficacité comparable, est indispensable pour faire le choix le plus optimal pour le patient. La présence d'EIM est une des principales causes d'inobservance du traitement (seulement 50% des antidépresseurs prescrits seraient pris par le patient [22]). L'observance peut souvent être améliorée en prenant en compte la participation active du malade et de son entourage [4-24].

L'incidence des effets indésirables augmente significativement avec le nombre des médicaments prescrits (lorsque l'on prend un médicament, le risque de présenter un EIM est de 10%, il atteint 100% lorsque le traitement comprend 10 spécialités) [24]. Les personnes âgées souvent polymédicamentées sont donc particulièrement à risque et doivent susciter une grande attention de la part des professionnels de santé. Des études ont permis d'établir un classement des familles de médicaments les plus à risques d'engendrer des effets indésirables et les antidépresseurs arrivent au 10ème rang [7].

Figure 12 : Classes de médicaments impliquées dans des EIM par ordre décroissant de fréquence [16]

- **Les Imipraminiques** [10]

Les imipraminiques présentent d'importants effets indésirables liées à leurs propriétés : anticholinergique, anti- noradrenergique alpha 1, antihistaminique H1. On peut notamment retrouver :

- une **constipation** par diminution du péristaltisme intestinal qui, en l'absence de traitement, peut dégénérer en un iléus paralytique;
- une **hyposialorrhée** pouvant être très mal vécue par le patient et entraîner une inobservance du traitement mais aussi des caries dentaires, des glossites et des stomatites ; celle-ci serait également liée à une carence iatrogène ou non en vitamine B [10] ;
- une **rétention urinaire** : cette dysurie survient principalement chez les hommes. Les conséquences de l'adénome prostatique seront intensifiées en présence de ces

antidépresseurs (cette rétention urinaire est aussi liée à l'absence de vidange de la vessie via l'action noradrénergique sur les récepteurs alpha-1);

- des **troubles de la vision** : sécheresse oculaire, modifications de l'accommodation, poussées glaucomateuses;
- **baisse de l'activité cognitive** chez les sujets âgés [6]. La personne âgée atteinte de démence, même légère, devient confuse à l'introduction d'un médicament aux propriétés anticholinergiques [7] ;
- des **tremblements digitaux** fins gênant les mouvements de précision (EIM fréquent chez les sujets âgés). Des tremblements plus importants, se propageant à l'ensemble du corps sont le signe d'un surdosage ;
- un effet « *quinidine-like* » entraînant un risque de **tachycardie**, d'**hypotension orthostatique** souvent modérée (à l'origine de vertiges et de pertes de connaissances [10]), de **troubles du rythme et de la conduction** cardiaque qui sont favorisés par l'existence préalable de cardiopathies et de troubles métaboliques. Les antidépresseurs imipraminiques seraient impliqués dans 80% des tentatives de suicide médicamenteuses létales par prise d'antidépresseur [6] ;
- un **abaissement du seuil épileptogène** [6], avec une augmentation de l'incidence des convulsions ;
- **une sédation ;**
- une **prise de poids**.

- **Les IMAO**

Le risque le plus important encouru lors d'un traitement par un IMAO non sélectif (iproniazide) est une hypertension majeure et brutale suite à l'ingestion de certains aliments ou boissons contenant de la tyramine (voir annexe 5). Cet EIM, répertorié sous le terme d'effet « fromage » et débutant par d'importantes céphalées peut entraîner le décès du patient par hémorragie intracérébrale. Le régime alimentaire, ainsi que la prise en compte des interactions médicamenteuses, est particulièrement contraignant pour le patient [8]. De plus, des hépatites cytolytiques parfois graves sous iproniazide ont été notifiées remettant en question pour de nombreux cliniciens la commercialisation de ce produit [38].

Les IMAO engendrent une hypotension orthostatique se manifestant par des vertiges et des pertes de connaissances [10]. Cet effet est plus fréquent avec les IMAO non sélectifs.

Selon les données actuellement disponibles, le **moclobémide**, inhibiteur de la MAO-A sélectif n'est pas concerné par l'effet «fromage » [24]. Son RCP mentionne « une interaction avec des produits alimentaires riches en tyramine est sans conséquence clinique. Un régime restrictif n'est donc pas nécessaire. Il est toutefois préférable d'éviter chez les patients hypertendus les excès de produits riches en tyramine […] » [37].
Les principaux effets EIM retrouvés avec le moclobémide et l'iproniazide sont : insomnie, agitation, anxiété, irritabilité, vertiges, nausées, céphalées, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale [37].

- **Les ISRS [7]**

Les effets gastro-intestinaux de type : **nausées, vomissements** (via les chemorécepteurs 5-HT3 de la *trigger zone* au niveau du tronc cérébral [8]), **diarrhées** (crampes gastro-intestinales/diarrhée (5HT3 et 5HT4) [8]), sont les plus souvent rencontrés. Ils sont généralement transitoires. Mais, si les diarrhées persistent au-delà de 48h, il faut cesser le traitement pour éviter la déshydratation. En cas de nausées, il faut éviter la prise de l'ISRS à jeun et **privilégier l'administration pendant ou après le repas.**

L'augmentation du taux de sérotonine entraîne une baisse de l'appétit. Cet **effet anorexigène**, est observé principalement lors des premières semaines de traitement et disparaît par la suite. Chez les personnes âgées dénutries, il est important de prendre cet aspect en compte lors du choix du traitement. Parmi les ISRS, la fluoxetine présente l'effet anorexigène le plus prononcé.

Environ 20% des patients ont des **céphalées**, leur persistance nécessite de changer de traitement. Lors des premières semaines de traitement, le patient peut également présenter une somnolence ou à l'inverse une insomnie, de l'agitation et une certaine nervosité.
Les ISRS peuvent entraîner une **hyponatrémie** (risque majoré en cas de co-prescription d'un diurétique), et donc un risque de confusion, de convulsions et de chutes [6]. Cette hyponatrémie est due à une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.
Les ISRS, peuvent également entraîner des effets indésirables moins communs mais pouvant altérer la qualité de vie des patients. C'est notamment le cas de l'hypersudation [7].
Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS [6].

- **Les IRSN**

Les principaux EIM observés lors d'un traitement par les IRSN sont : **vertiges**, **hypersudation, anxiété, bouffées de chaleur** [37]**.** Les IRSN peuvent induire fréquemment des **dysuries** (pseudoincontinence par regorgement due aux propriétés noradrénergiques). Ces troubles urinaires sont à prendre en compte en raison de leurs conséquences psychologiques désastreuses (humiliation) [22]. Chez les patients présentant une hypertrophie de la prostate ou d'autres troubles génito-urinaires, la surveillance de l'apparition de ces troubles urinaires doit être renforcée [37].

On rencontre également **: nausées, vomissements, constipation, tremblements, céphalées, sécheresse buccale, anorexie** (mentionnée uniquement dans le RCP de la venlafaxine) **et insomnie**. La venlafaxine présente peu d'effets anticholinergiques [7].

Une **hypertension artérielle** peut être constatée sous venlafaxine notamment lors d'administration de doses supérieures à 225mg/j [24], une vérification de la tension artérielle semble nécessaire, au moins une fois par semaine après le début du traitement [7].

- **Les autres AD**

Les principaux EIM de la **mirtazapine** sont la sédation, la sécheresse buccale, un effet orexigène avec un gain de poids important chez certains patients. Elle est peu épileptogène et ne provoque pas de cardiotoxicité [7].

La **mianserine** a également les mêmes propriétés sédative et orexigène ; mais elle possède en plus des effets anticholinergiques et cardiotoxiques mineurs [39].

La miansérine et la mirtazapine peuvent toutes deux être à l'origine d'une agranulocytose. Une surveillance particulière de la numération et formule sanguine est nécessaire particulièrement en début de traitement. L'agranulocytose provoquée par la miansérine est aigüe, réversible à l'arrêt du traitement (la normalisation survient en moyenne en 7 jours de 2 à 32j) et à priori dose dépendante [39]. L'agranulocytose liée à la mirtazapine est également réversible à l'arrêt du traitement [27].

La **tianeptine** peut provoquer des troubles digestifs (douleurs abdominales, hyposialhorrée, anorexie, nausées, vomissements), des troubles cardio-vasculaires (tachycardie…) mais aussi des vertiges, tremblements, gêne respiratoire (boule dans la gorge) et des myalgies [37]. En mai

2007, en accord avec l'Afssaps, le RCP du Stablon® a été modifié, pour y mentionner le risque de pharmacodépendance et de détournement à usage récréatif de cette spécialité. En effet, suite à une enquête, réalisée entre 1989 et 2004 par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), il a été répertorié 141 cas d'abus (allant jusqu'à des prises de 300 comprimés par jour [40]) et de pharmacovigilance. Cette étude a permis d'estimer la fréquence des dépendances entre 1 et 3 pour 1000 patients traités. Cette modification a sensibilisé les prescripteurs sur l'importance du respect de la posologie, de la durée de traitement et de la surveillance des patients à risque de dépendance [41].

- **Les EIM communs à l'ensemble des classes d'antidépresseurs**

  - syndrome sérotoninergique [6- 7]

Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique (lié à un excès de sérotonine au niveau de la fente synaptique). Le plus souvent il découle d'un surdosage ou d'une interaction médicamenteuse (IMAO + lithium). Il apparaît en quelques heures ou quelques jours après l'introduction du médicament augmentant l'activité sérotoninergique (voir annexe 7). Il nécessite l'arrêt immédiat du traitement et peut mettre en jeu le pronostic vital [6].

Dans sa forme bénigne, il induit des nausées, de l'agitation, un comportement agressif et des paresthésies qui disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

La forme grave se manifeste par l'apparition éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes : psychiques, végétatifs, moteurs ou digestifs. Son diagnostic repose, lorsque le contexte médicamenteux l'évoque (introduction récente ou augmentation de posologie d'un médicament sérotoninergique), sur l'association d'au moins trois des signes cliniques suivants :

- psychiques : agitation, troubles du comportement (confusion ou hypomanie)
- végétatifs : hypersudation, frissons, tremblements, fièvre
- moteurs : myoclonies, hyperreflexie, incoordination
- digestifs : diarrhées [6-7]

Pour prévenir ce risque, il est nécessaire de respecter strictement les doses préconisées et d'être particulièrement vigilant sur les associations contre-indiquées.

- antidépresseurs et risque hémorragique

Meijer&al. ont étudié les risques de saignements anormaux associés à l'utilisation d'antidépresseurs et ont établi une relation entre le degré d'inhibition de la recapture de la sérotonine de l'antidépresseur et le risque d'hospitalisation pour hémorragie. Ils ont classé les antidépresseurs en 3 groupes selon le niveau d'inhibition de la recapture de la sérotonine : faible, intermédiaire et élevé [42].

inhibition faible	inhibition intermédiaire	inhibition élevée
mirtazapine	fluvoxamine	fluoxétine
maprotiline	citalopram	sertraline
miansérine	venlafaxine	paroxétine
doxépine	amitriptyline	clomipramine
moclobémide	imipramine.	

Tableau 5 : classification des antidépresseurs selon leur degré d'inhibition de la sérotonine

- levée d'inhibition et augmentation du risque suicidaire en début de traitement

Lors de l'initiation du traitement antidépresseur, c'est-à-dire pendant les 2 à 3 premières semaines, une surveillance étroite des patients ayant un risque suicidaire élevé doit être réalisée. En effet, durant cette période, le traitement n'est pas encore efficace et la levée d'inhibition peut intervenir entraînant un risque de passage à l'acte majoré [6].

- virage maniaque

Les antidépresseurs risquent d'induire un virage maniaque de l'humeur. Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniaques est réduite si les antidépresseurs sont administrés avec un thymorégulateur [6].

- troubles sexuels

Ils entraînent principalement une diminution du désir et des troubles de l'orgasme. Même si tous les antidépresseurs peuvent en être la cause, ces troubles font aussi partie des symptômes de la dépression [6].

g- Interactions médicamenteuses

Voir annexe 7

Les ISRS sont inhibiteurs du cytochrome P450. Chez le sujet âgé polymédicamenté, le citalopram a l'avantage de ne présenter pratiquement aucune interaction médicamenteuse par rapport aux autres sérotoninergiques [4]. La fluoxetine est un inhibiteur du cytochrome P450, 4 fois plus puissant que la sertraline chez le volontaire sain [6].

	Citalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
1A2	+	++	+++	+	+
2D6	**0**	+++	+	+++	++
2C9		++	+	+	+
2C19	++	++	+	+	**0**
3A4	+	++	+	+	+

Tableau 6 : Potentiel d'inhibition des différentes isoformes du CYTP450 [7]

Risque d'interagir avec d'autres substrats : + = faible, ++ = modéré, +++= élevé

Les IMAO ne doivent en aucun cas être associés aux ISRS/IRSN, au risque de déclencher un syndrome sérotoninergique mettant en jeu le pronostic vital [4].

Traitement en cours	Fenêtre thérapeutique nécessaire entre l'arrêt du traitement et la prescription d'une autre molécule
IMAO irréversible	15j
IMAO réversible	48 h
AD imipraminiques	4 ou 5 jours pour prescrire des IMAO
Fluoxetine	4 à 5 semaines puis relais possible par les IMAO

Tableau 7 : Fenêtres thérapeutiques à respecter entre deux antidépresseurs [43]

h- Modalités de prescription d'un antidépresseur chez le sujet âgé

La hiérarchie des priorités est déterminante chez le sujet âgé. La dépression est considérée comme une urgence thérapeutique [22].

Aucune molécule ne présenterait une efficacité plus importante ou un délai d'action plus court [6-9]. Néanmoins, la recherche a permis d'améliorer la tolérance de ces traitements.

L'utilisation de certains médicaments chez les personnes âgées est inappropriée, ce sont des médicaments qui présentent dans cette catégorie de la population une balance bénéfice/risque défavorable (augmentation du risque de morbidité et de mortalité). Il existe deux principales listes : celle de Beers (remise à jour en 1997) et celle de McLeod (datant de 1997)[7].

Une fois le diagnostic posé, le prescripteur détermine le traitement antidépresseur en fonction :

- des contre-indications ;
- des interactions médicamenteuses [22] ;
- des effets indésirables ;
- des propriétés collatérales (psychotonique, intermédiaire ou sédative) ;
- des comorbidités psychiatriques et somatiques ;
- des préférences du patient (facilité d'emploi du médicament antidépresseur (présentation, nombre de prises…) [22]) [6].

Selon les recommandations de l'Afssaps concernant la prise en charge de la dépression chez les sujets âgés :

- les imipraminiques ne doivent pas être utilisés en première intention et leur prescription doit rester exceptionnelle après 75 ans ;

- les ISRS, les IRSN et les autres AD sont prescrits préférentiellement en première intention du fait de leur meilleure tolérance et de leur faible risque d'interactions médicamenteuses ;

- une surveillance régulière de la natrémie et de la tension artérielle doit être réalisée en cas de prescription d'ISRS ;

- l'initiation du traitement doit se faire pour la plupart des antidépresseurs à des doses inférieures à celles préconisées chez l'adulte ;

- au total, la phase d'attaque doit être d'au moins 6 semaines et la phase de consolidation d'au moins 12 mois. La question d'une phase de maintenance prolongeant la phase de consolidation est très importante chez les sujets âgés où les risques de récidives et de suicide sont particulièrement élevés.

- une intervention psychologique associée au traitement antidépresseur (psychoéducation, séances de thérapie de résolution de problèmes et « care management »);

- le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé, avec notamment une augmentation de l'effet des AVK et du risque hémorragique. Il est nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral [6].

La prise en compte des comorbidités est très importante. En effet en cas de:

- **maladie de Parkinson** : Il faut éviter l'utilisation des ISRS en raison du risque de potentialisation de l'akathisie, des tremblements, une bradykinésie et des dystonies (surtout lors de la présence de facteurs de risques associés : prise concomitante d'antipsychotiques, consommation excessive d'alcool ou de stimulants, sexe féminin ou âge avancé [7]) [6]. Il est recommandé d'utiliser la venlafaxine. En cas d'utilisation de la mirtazapine, il est nécessaire de diminuer les doses (les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez le parkinsonien) [6]. Il est contre-indiqué d'associer les IMAO avec la L-Dopa. Cependant, l'association de la L-Dopa avec un inhibiteur de la dopadecarboxylase rend cette interaction peu probable [6].

- **pathologies cardio-vasculaires** : elles sont associées à des épisodes dépressifs majeurs dans 20% des cas. Certains médicaments cardio-vasculaires sont dépressiogènes comme le propanolol, la clonidine, les diurétiques thiazidiques et les digitaliques. Lorsqu'une dépression caractérisée est diagnostiquée, sauf exception, les ISRS sont recommandés en première intention et en deuxième intention les IRSN et les autres AD. Les imipraminiques ne sont pas contre-indiqués mais leur prescription doit faire l'objet d'une consultation préalable avec un cardiologue [6].

- **cancer** : en cas de dépression, les ISRS ou les autres AD sont recommandés en première intention et en deuxième intention les IRSN [6].

- **diabète** : le risque de dépression est multiplié par 3 en présence d'un diabète de type 1 ou 2 par rapport à la population générale [6], il faut éviter l'utilisation des antidépresseurs imipraminiques [7].

- démence : la dépression est une des complications les plus fréquentes (selon les études de 5 à 30% des démences d'Alzheimer et 20 à 25% des démences vasculaires). L'APA recommande dans ce cas, malgré la pauvreté de la littérature, les ISRS en première intention et en deuxième intention la venlafaxine [6].

i- Associations thérapeutiques

- **Benzodiazépines et apparentés**

Cette association est principalement utilisée durant la phase initiale du traitement par un antidépresseur lorsqu'il existe une insomnie et/ou une anxiété invalidante. Elle doit être de courte durée et à la dose minimale efficace [6] pour éviter les risques de dépendance et de tolérance [44] induits par ce type de molécules. Chez un patient n'ayant jamais été sous anxiolytiques et hypnotiques, elle doit généralement se limiter à une durée de 1 à 3 semaines [6].

- **Antipsychotiques**

L'association d'un antipsychotique à un traitement antidépresseur est recommandée dans deux cas :

- dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante…) [6]. Dans ce cadre, 20 à 30% des dépressions psychotiques répondent à l'antidépresseur seul ; à peine 50% au neuroleptique et environ 70% à leur association [9].

- dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, afin de diminuer l'anxiété si son intensité est sévère et si le risque suicidaire est élevé. On privilégie alors des doses modérées de molécules sédatives. En sachant que cette coprescription doit être stoppée dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés [6].

- **Antihistaminiques**

Cette alternative aux benzodiazepines permet également de traiter l'anxiété et l'insomnie, et prévient le syndrome de levée d'inhibition. Ils ont l'avantage de ne pas induire de dépendance. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celle des benzodiazépines [6].

- **Thymorégulateurs**

Les antidépresseurs risquent d'induire un virage maniaque de l'humeur. Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniques est réduite si les antidépresseurs sont administrés avec un thymorégulateur [6].

j- Bilan pré-thérapeutique [6]

Un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé afin d'éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs, de mettre en pratique des adaptations de posologie si nécessaire (insuffisance rénale et/ou hépatique).

- pour les imipraminiques : bilan cardiologique (ECG et mesure de l'intervalle QTc), urologique, ophtalmologique et neurologique.
- pour les IMAO : bilan cardiologique et neurologique
- pour les ISRS, les IRSN, les autres AD : pas de bilan pré-thérapeutique particulier, excepté la mesure de la tension artérielle pour la venlafaxine.

k- Déroulement du traitement

Le traitement d'un épisode dépressif s'effectue en deux phases : attaque ou aiguë et entretien. Chez les sujets âgés, la phase d'attaque du traitement doit être d'au moins 6 semaines et la phase de consolidation d'au moins 12 mois. Une phase de maintenance ou d'entretien du traitement antidépresseur peut s'avérer nécessaire particulièrement dans cette tranche d'âge en raison du risque important de récidives et du taux élevé de suicides [6].

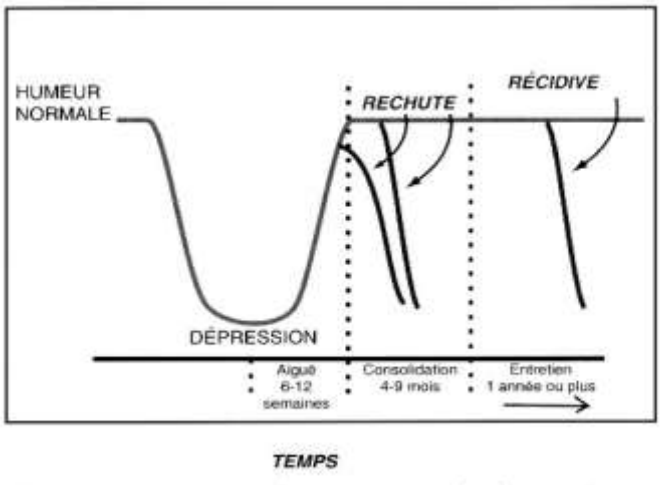


Figure 13 : Evolution de la dépression traitée, avec les risques de rechutes et de récidives [8]

- **Phase d'attaque**

L'objectif est d'obtenir une rémission complète (sensation de bien être, large régression des symptômes de la dépression évalués selon une échelle spécifique [8]).

Après un minimum de 3 semaines de traitement, en l'absence d'amélioration des signes cliniques, après s'être assuré de la bonne observance (dosage plasmatique) ou devant une intolérance, un changement d'antidépresseur devra être effectué. Ce traitement dit de seconde intention peut s'orienter vers une autre molécule de la même classe (pour éviter un EIM [7]), ou d'une autre classe pharmacologique. Si après un délai suffisant pour que le deuxième traitement ait pu agir (c'est-à-dire le plus souvent 3 semaines) et que le patient ne réponde toujours pas, ou qu'il présente une intolérance vraie à ce 2ème traitement, un avis spécialisé est nécessaire [22].

La proportion de patients non répondeurs est de 30 à 40% lors d'un premier traitement, et diminue à 20% après l'essai d'un second antidépresseur [43]. On atteint 90% de répondeurs, voire d'avantage, si on essaye plusieurs antidépresseurs différents ou une combinaison d'antidépresseurs (la coprescription d'antidépresseurs doit rester exceptionnelle et être soumise à un avis spécialisé). Actuellement, on ne peut pas prédire si un patient répondra ou non au traitement [43].

- **Phase de consolidation**

L'objectif de cette phase est la prévention des rechutes et l'obtention d'une guérison. Elle est indispensable mais présente une principale difficulté qui est l'observance du traitement. Le patient est alors en rémission, il se sent bien et ne comprend pas pourquoi il doit continuer son traitement [44]. Pour lutter contre l'inobservance, une consultation mensuelle associée à un traitement par psychothérapie notamment interpersonnelle (c'est-à-dire : revalorisant et impliquant le sujet âgé dans son environnement) semble nécessaire [22].

Le risque de rechutes (aggravation avant la rémission complète ou avant la guérison) est élevé et augmente avec le nombre d'épisodes dépressifs. Il est de 50% après un premier épisode, 70% après deux épisodes et 90% après trois épisodes [8].

- **Arrêt du traitement**

La décision d'arrêter un traitement est prise lorsque le traitement a été bien conduit et ce suffisamment longtemps. Il ne doit plus exister de fluctuation de l'état de l'humeur depuis plusieurs mois y compris dans des périodes de stress ou de fatigue et aucun évènement difficile n'est prévu dans les semaines qui suivent cette décision [44].

Pour éviter un éventuel syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, quelle que soit la molécule utilisée, les doses doivent être progressivement diminuées. Le schéma définissant cet arrêt n'est pas clairement défini et reste empirique [22].

Cette période dépend de la durée du traitement, plus la période a été longue et plus la diminution de posologie doit s'étaler dans le temps. L'Afssaps recommande pour un traitement de moins d'un an, une diminution de la posologie une fois par semaine sur plusieurs semaines. Tandis que pour un traitement supérieur à un an, la diminution de posologie devrait s'étaler sur plusieurs mois en effectuant une baisse de posologie une fois par mois. En général, à chaque diminution, la dose est baissée de 25% [44].

Il est indispensable d'informer le patient sur les risques de rechute ou de récidive. La période d'arrêt est particulièrement à risque et un renforcement de la surveillance doit être réalisé (augmentation du rythme des consultations). Le syndrome de sevrage ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs [6].

Caractéristiques du syndrome de sevrage sous antidépresseur	
Délais d'apparition	- 86% des cas dans les 4 premiers jours - 93% des cas dans les 7 jours suivant l'arrêt
Symptômes	Anxiété, irritabilité, fatigue, cauchemar, insomnie, sensations vertigineuses, nausées, céphalées et troubles sensoriels, syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, sensation de malaise, vomissements, diarrhée, frissons) **Ces symptômes sont transitoires**
Antidépresseurs concernés	**TOUS** (le risque est augmenté avec une posologie élévée, une longue période de traitement et une demi-vie courte)**.** Les symptômes sont plus élevés avec les IMAO
Traitement du syndrome de sevrage	Réintroduction de l'antidépresseur à la même posologie que lors du traitement d'entretien, puis mise en place d'une diminution encore plus progressive

Tableau 8 : Caractéristiques du syndrome de sevrage, tableau réalisé à partir des données [6]

- **Récidives**

Dans les formes récurrentes (nouvel épisode dépressif après la guérison), le maintien d'un traitement à vie peut être envisagé [8].

Lors de la récurrence d'un épisode dépressif, le choix de l'antidépresseur doit être établi par rapport au traitement du dernier épisode. Si ce traitement avait été efficace, il le sera de nouveau ; en revanche s'il avait été mal toléré, sa réintroduction risque de reproduire les mêmes effets voire les accentuer [22].

3.2. Psychothérapies

L'accès à la psychothérapie a longtemps été refusé aux personnes âgées en raison de l'assimilation du vieillissement à la tristesse. Chez le sujet âgé, les principaux objectifs de la psychothérapie sont une amélioration rapide de la qualité de vie, c'est-à-dire que la thérapeutique doit être axée sur l'acceptation de la dépendance, l'adaptabilité du patient à de nouvelles conditions de vie et l'amélioration de l'estime de soi [8].

3.3. Sismothérapie ou Electroconvulsivothérapie (ECT)

La sismothérapie consiste à appliquer, sous une brève anesthésie générale, un stimulus électrique capable de déclencher une crise épileptique. L'ECT améliore les symptômes dépressifs dans 85 à 90% des cas, contre 60 à 70% lors d'un premier traitement par un antidépresseur [45].

Un bref courant est appliqué au niveau d'un ou des deux lobes temporaux. Le mécanisme d'action est encore aujourd'hui mal compris [32].

Avant la découverte des antidépresseurs, l'ECT était largement prescrite. Ses premières utilisations en psychiatrie remontent à la fin des années trente, elle s'effectuait alors sans anesthésie. C'est cette image de thérapeutique « barbare » qui reste encore aujourd'hui très présente [45].

Elle est indiquée notamment dans les cas de dépression pseudo-démentielle du sujet âgé et lors de la résistance à 2 ou 3 traitements par antidépresseurs bien conduits. Le traitement s'effectue à la fréquence de 2 ou 3 séances par semaine jusqu'à la levée des symptômes (en général : 8 à 12 séances). En fonction de l'évolution clinique, une phase de consolidation peut être nécessaire à raison d'une séance par semaine puis une séance par mois [36].

3.4. Conseils hygiéno-diététiques

L'association du traitement à des conseils hygiéno-diététiques comme la pratique d'une activité physique (gym douce), des séances de relaxation, des conseils nutritionnels ou la participation à des activités culturelles ou récréatives est essentielle à la guérison [46].

PARTIE II : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROIS SERVICES DE SOINS DE SUITE GERIATRIQUES DU CHU DE NANTES

En France, la prescription des médicaments psychotropes, notamment celle des antidépresseurs, augmente régulièrement. Dans la population générale, le pourcentage de sujets déclarant consommer des antidépresseurs était de 2% en 1987 et de 3,5% en 1996 [17].

I - OBJECTIF

Nous avons voulu corréler cette évaluation au niveau national avec l'évolution de la consommation des antidépresseurs depuis 7 ans dans les trois services de Soins de Suite gériatriques du CHU de Nantes.

II - MATERIELS ET METHODE

Les Soins de Suites gériatriques permettent de consolider et de réorienter une prise en charge après une situation aiguë chez un sujet âgé. Nous avons sélectionné ces services et non ceux de longue durée car ils permettent d'avoir une vision plus représentative de la population en raison de la « rotation » plus importante de leurs patients.

Actuellement, les trois unités sont localisées :

- à la maison Pirmil, hôpital St Jacques (code Unité Fonctionnelle (UF) : 6076) : service de 36 lits avec une durée moyenne de séjour de 44 jours (chiffre de 2006)

- à l'hôpital Bellier (UF : 6074 et 6075) : deux services de 32 lits chacun avec une durée moyenne de séjour respectivement de 31 et 34 jours (chiffre de 2006)

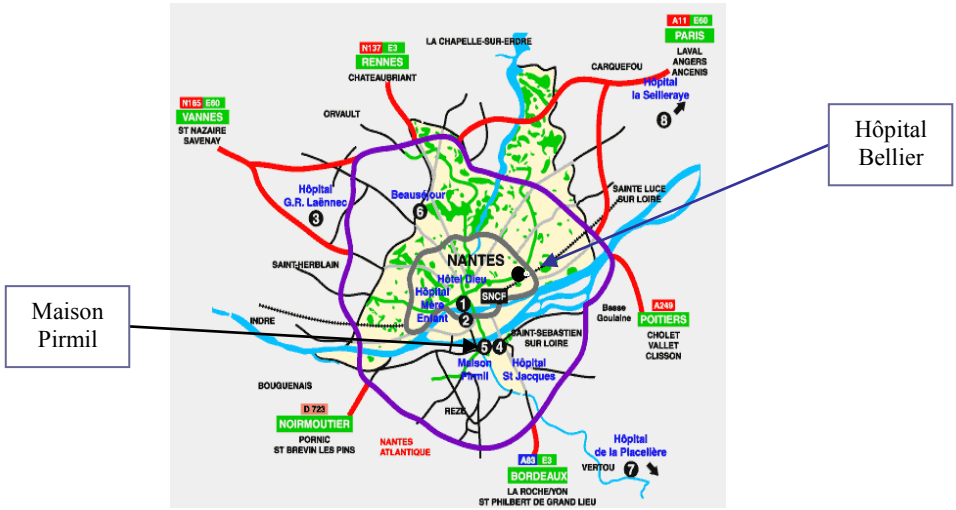


Figure14 : Localisation des services de Soins de Suite gériatriques - CHU de Nantes

L'évolution du nombre de lits, des Durées Moyennes de Séjour (DMS) et du taux d'occupation des services sont relativement stables depuis 1999. Ces éléments ne seront donc pas pris en compte dans l'interprétation des résultats des consommations.

Tableau 9 : Données statistiques des services de Soins de Suite gériatriques – CHU de Nantes de 2000 à 2006

	Service	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Nombre de lits	6074	32	32	32	32	32	32	32
	6075	32	32	32	32	32	32	32
	6076	36	36	36	36	36	36	36
DMS*	6074	37,47	38,43	49,15	43,00	37,09	31,83	31,00
	6075	28,79	39,33	49,48	42,23	39,72	33,71	34,00
	6076	36,76	41,25	51,70	47,70	54,77	42,48	44,33
Taux d'occupation	6074	96,62%	94,40%	95,95%	94,99%	95,00%	94,03%	92,93%
	6075	87,62%	95,30%	95,33%	95,45%	94,95%	95,15%	93,91%
	6076	96,52%	96,70%	95,22%	94,76%	94,77%	94,09%	94,80%
Journées	6074	11316	9032	11207	11095	11126	10983	10854
	6075	2159	11131	11134	11149	11121	11113	10969
	6076	12718	12706	12512	12451	12487	12363	12457
Entrées	6074	302	235	228	258	300	345	350
	6075	75	283	225	264	280	329	326
	6076	113	57	48	58	49	66	75
Entrées Directes	6074	76	37	45	69	92	104	90
	6075	21	48	42	78	76	123	92
	6076	113	57	48	58	49	66	75

* Durée Moyenne de Séjour
Chiffres fournis par le pôle activité-développement, direction des affaires financières et du contrôle de gestion, CHU de Nantes

La recherche s'est effectuée à partir des données de dispensation de la pharmacie (2000 à 2006) à l'aide des logiciels de gestion BUSSINESS Object® et HODIS®.

Elle porte sur l'ensemble des formes galéniques (injectables, formes per os) des antidépresseurs, en sachant que la part des injectables est négligeable (moins de 0,5% des consommations).

Il s'agit d'une approche quantitative qui ne prend pas en compte les indications, les posologies et les durées de traitements.

III – RESULTATS

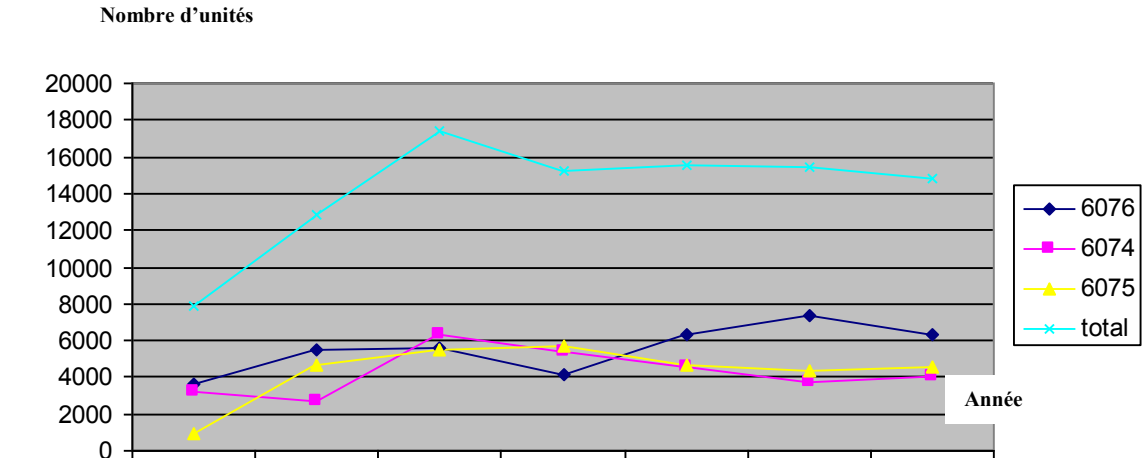
3.1. Evolution globale de la consommation des antidépresseurs de 2001 à 2006

En 5 ans (de 2001 à 2006), la consommation des antidépresseurs toutes classes confondues a été augmentée de 15%. Nous ne tenons pas compte des chiffres de consommation de 2000 car l'unité fonctionnelle 6075 a été inaugurée en octobre 2000.

Entre 2001 et 2002, il y a eu une augmentation de 26% de la consommation. Après, une baisse de 12% entre 2002 et 2003, les consommations restent stables depuis 4 ans avec une moyenne de 15271 unités dispensées et un écart-type de 308.

Cette augmentation pourrait être expliquée par la mise en place en 2000 de l'unité de psychogériatrie.

Figure15 : Evolution de la consommation des antidépresseurs en Soins de Suite gériatriques de 2000 à 2006

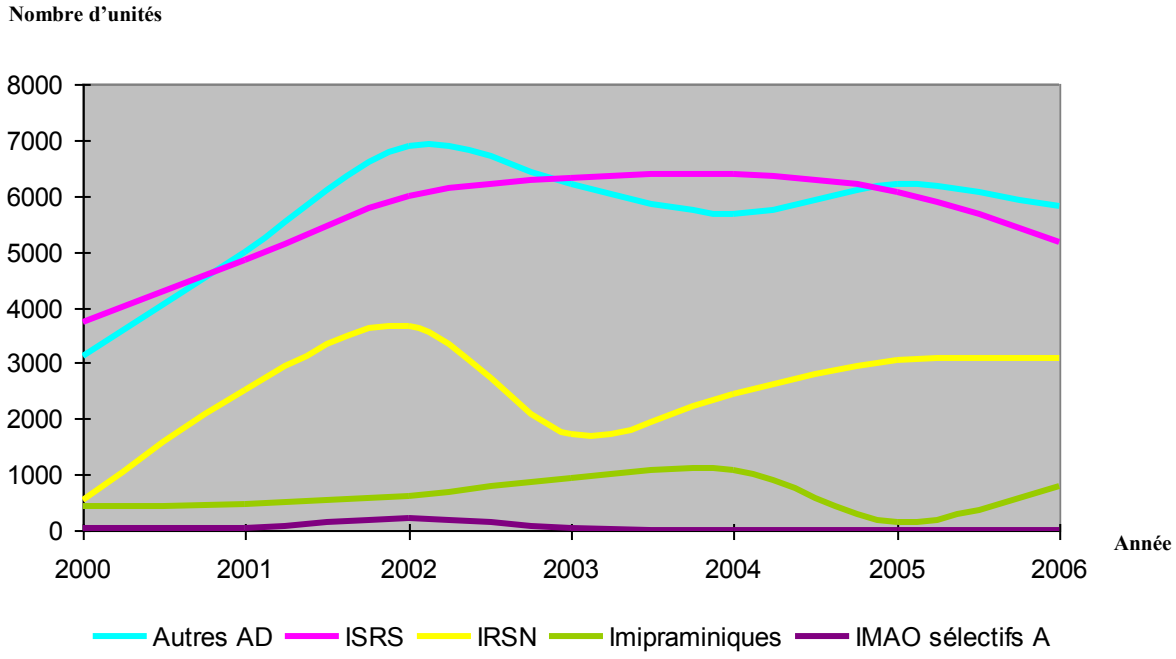


	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
6076	3639	5511	5555	4121	6291	7376	6318
6074	3239	2687	6279	5419	4571	3705	4021
6075	965	4655	5534	5670	4689	4381	4524
total	7843	12853	17368	15210	15551	15462	14863

En détaillant ces consommations par classe pharmacologique, on peut observer la très nette prédominance des ISRS et des autres AD, qui sont de loin les plus prescrits. Ils occupent la première place en alternance en fonction des années. Suivent les IRSN, puis les imipraminiques et enfin les IMAO A.

Aucune prescription d'IMAO non sélectif n'a été effectuée, ceci en raison des risques relatifs à l'usage de cette classe médicamenteuse.

Figure16 : Evolution de la consommation des antidépresseurs par classe pharmacologique aux Soins de Suite gériatriques de 2000 à 2006



3.2. Evolution de la consommation des autres AD

Les autres AD, au même titre que les ISRS et les IRSN, sont privilégiés en première intention, dans le traitement des dépressions caractérisées de la personne âgée, en raison de leur meilleure tolérance et de leur faible risque d'interactions médicamenteuses [6].

Au 6074, la consommation de tianeptine a longtemps été prédominante et a connu un pic en 2002. Elle est en 2006 inférieure à la consommation de miansérine. La mirtazapine est beaucoup moins prescrite que les deux autres molécules de cette classe.

Au 6075, la consommation de tianeptine est aussi majoritaire même si elle décroît significativement depuis 2002 (avec une légère augmentation en 2005). La consommation des trois antidépresseurs de cette classe actuellement sur le marché se rejoint en 2006.

Au 6076, la miansérine est la molécule la plus prescrite de 2000 à 2004, elle est alors remplacée par la tianeptine, qui sera dépassée par la consommation de mirtazapine un an plus tard.
La vilafoxazine était régulièrement prescrite au 6076. Elle a vu sa commercialisation arrêtée au niveau international fin 2005 [26].

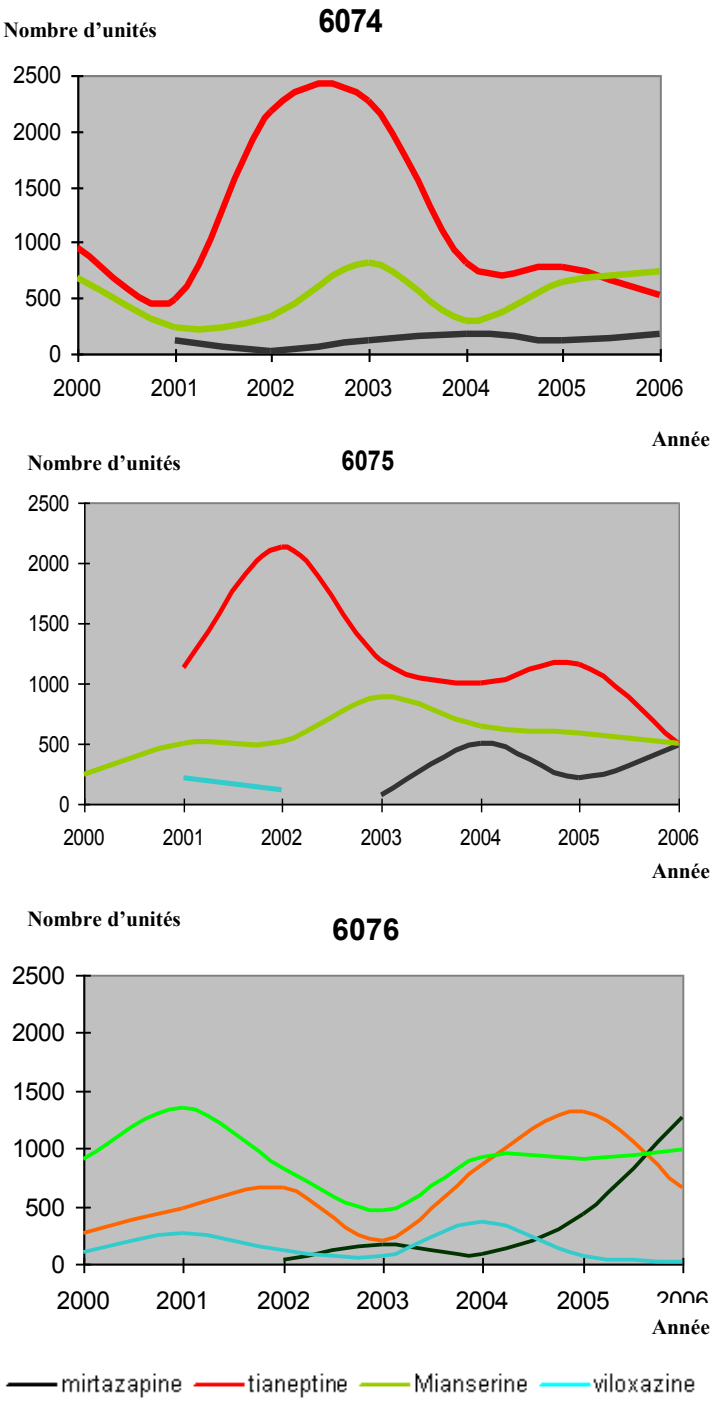


Figure 17 : Evolution de la consommation des autres AD par service de soins

3.3. Evolution de la consommation des ISRS

Au 6074, la paroxetine est la molécule la plus prescrite. Les autres (fluoxetine, citalopram et sertraline) se relaient régulièrement à la deuxième place. La fluvoxamine est, quel que soit le service, située en dernière position.

Au 6075, la paroxetine est également la molécule la plus prescrite. Cependant en 2005, elle passe derrière le citalopram. On peut noter une augmentation de la consommation de fluoxetine depuis 2005 ;

Au 6076, la paroxetine est la molécule la plus consommée. Elle est concurrencée par le citalopram en 2006. La consommation de fluoxetine diminue régulièrement depuis 2001.

Figure 18 : Evolution de la consommation des ISRS par service de soins

3.4. Evolution de la consommation des IRSN

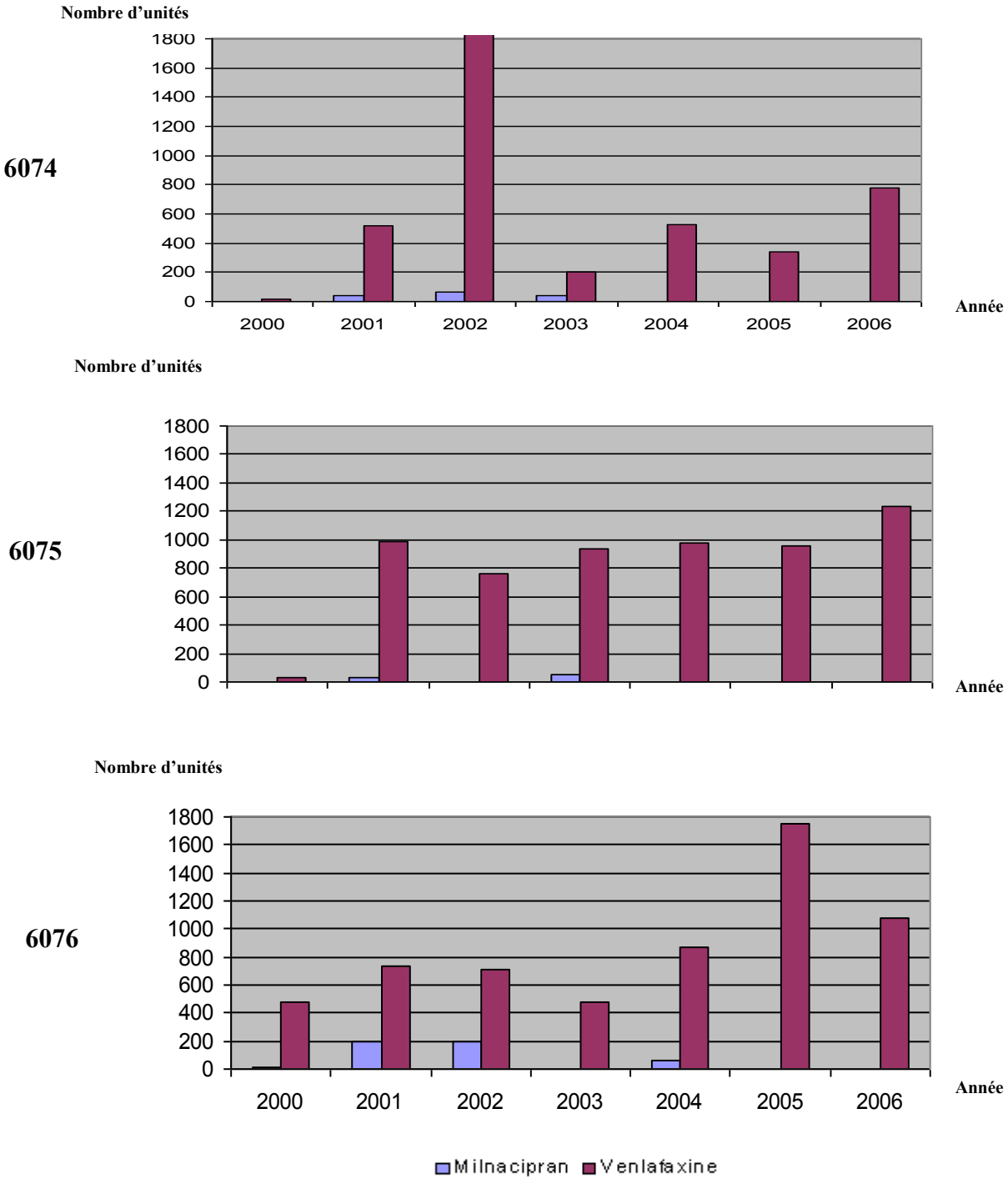


Figure 19 : Evolution de la consommation des IRSN par service de soins

La venlafaxine est beaucoup plus prescrite que le milnacipran.

3.4. Evolution de la consommation des Imipraminiques

Un traitement par imipraminique ne doit pas être utilisé en première intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans [6].

Au 6074 et au 6075, il y a eu des pics de consommations de clomipramine (en 2004 pour le 6074 et en 2003 pour le 6075).

Au 6076, la consommation des imipraminiques est faible. La clomipramine est plus prescrite de 2000 à 2003 et l'amitryptiline de 2003 à 2006.

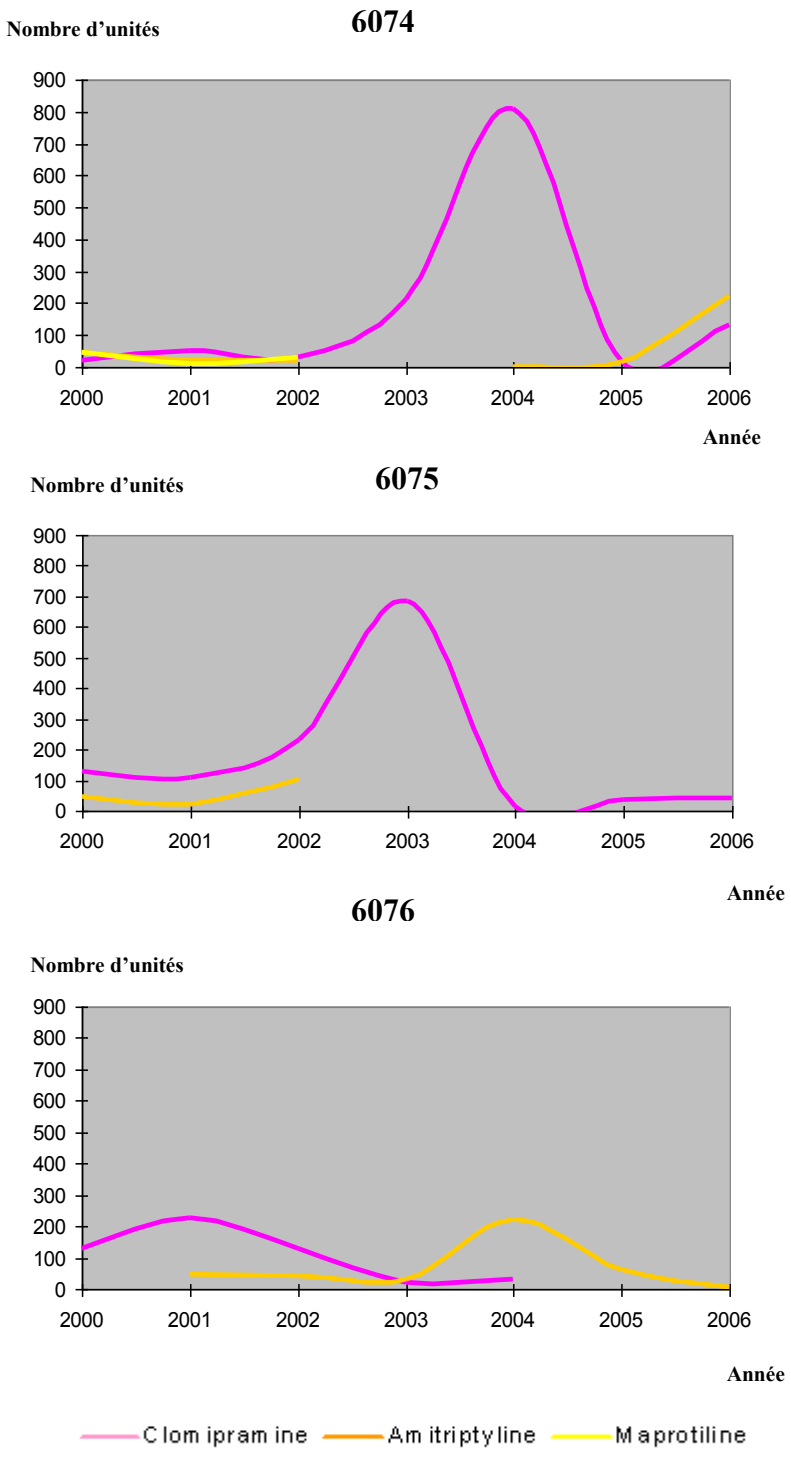


Figure 20 : Evolution de la consommation des Imipraminiques par service de soins

3.5. Evolution de la consommation des IMAO

Les IMAO non sélectifs ne sont pas prescrits en Soins de Suite gériatriques en raison de leurs nombreuses interactions avec l'alimentation et avec d'autres médicaments.

- IMAO A sélectif

La consommation des IMAO A est faible dans ces trois services et porte uniquement sur quelques patients. L'évolution de leur consommation n'a pu être analysée, car au vu de leur faible prescription, ils sont commandés auprès d'un grossiste répartiteur et ne sont pas intégrés au stock informatique.
Le moclobémide est le seul IMAO pouvant être prescrit au grand âge en raison de ses atouts pharmacologiques et sa bonne tolérance clinique [22]. Sa prescription est limitée aux formes ralenties, en raison de son profil psychostimulant [27].

IV – CONCLUSION

L'interprétation des résultats est particulièrement difficile en raison de nombreux facteurs non quantifiables : choix des médecins, passage de délégués médicaux, ruptures de stocks….
Malgré cela, il nous a semblé intéressant de détailler ces consommations pour avoir un reflet global de l'utilisation des antidépresseurs au sein de ces trois services. Ces données ont permis de mettre en évidence la faible consommation des imipraminiques et de la fluoxétine, médicaments dont l'utilisation est à éviter chez les sujets âgés.

PARTIE III : ANALYSE SUR DEUX MOIS DES PRESCRIPTIONS D'ANTIDEPRESSEURS DANS LES 3 SERVICES DE SOINS DE SUITE GERIATRIQUES

I – OBJECTIF

L'objectif de ce travail était d'analyser ponctuellement les prescriptions d'antidépresseurs au sein des trois services de Soins de Suite gériatriques du CHU de Nantes.

II – MATERIELS ET METHODE

Le recueil des informations dans les services de soins s'est déroulé sur deux mois, de début février à fin mars 2007.
Les patients pris en compte sont ceux qui étaient sous antidépresseurs au moment du recueil ou sous antidépresseurs entre leur entrée dans le service et le jour du recueil.
Un questionnaire a été établi (voir annexe 4) et validé par chacun des médecins de ces unités et par le psychiatre de l'unité de psychogériatrie. Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers patients « papiers » et à l'aide du logiciel « patient » du CHU de Nantes : Clinicom®.
Les résultats ont été comparés aux recommandations de l'Afssaps [6] et à une étude publiée en 2002 par *Lefevre des Noette V and al.* portant sur la prévalence des syndromes dépressifs majeurs chez le sujet âgé institutionnalisé et leur prise en charge [47].

III - RESULTATS

Sur les 134 dossiers analysés durant cette période de recueil, 49 patients étaient ou ont été sous antidépresseurs lors de leur hospitalisation en Soins de Suite gériatriques, ce qui représente 36% des patients (à corréler aux 40% des patients hospitalisés en gériatrie des données nationales [4]). Un patient était sous amitriptyline mais comme co-antalgique dans le cadre du traitement de douleurs neurogènes. Il n'a donc pas été pris en compte.
Les résultats seront analysés globalement et non pas service par service, ceci en raison de la taille insuffisante de l'échantillon.
Tous les thèmes du questionnaire n'ont pu être analysés par manque de données dans les dossiers patients, la transmission orale restant importante dans les services de soins et la pathologie dépressive n'étant pas dans la plupart des cas le critère principal d'hospitalisation . Pour exemple, l'indication du traitement antidépresseur n'a pu être analysée.

4.1. Caractéristiques de la population étudiée

a- Age

La moyenne d'âge des 134 patients est de 83 ans (de 63 à 101 ans), tout comme celle des 48 patients sous antidépresseurs (de 63 à 94 ans). La majorité des patients (95%) pris en charge font partie des « *middle-old* » et des « *old-old* ».

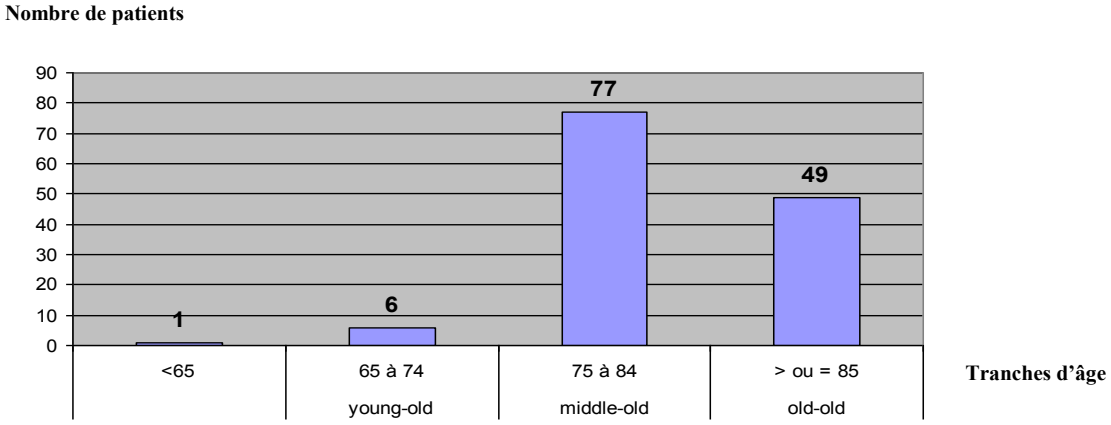
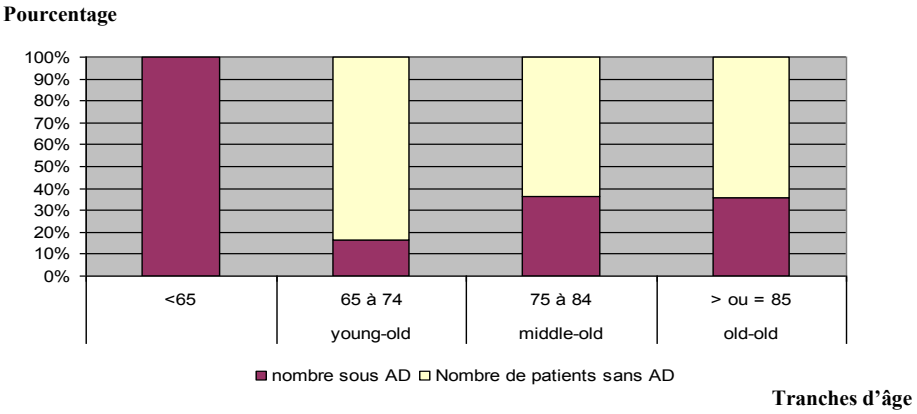


Figure 21 : Répartition des 134 patients par tranche d'âge

Figure 22 : Pourcentage de patients sous antidépresseur (AD) par tranche d'âge sur les 134 dossiers analysés

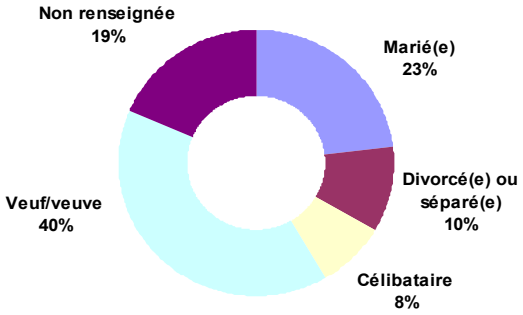


b- Situation familiale

Dans 19% des cas, la situation familiale n'était pas renseignée ni dans le dossier, ni dans le logiciel patient.

Pour les patients dont la situation familiale est mentionnée (en excluant donc les 9 dossiers non renseignés), 72% sont veufs/veuves, divorcés, séparés ou célibataires.

Figure 23 : Situation Familiale



L'intervalle de temps entre la séparation et l'hospitalisation n'est jamais mentionné dans les dossiers pour les 13% de patients divorcés ou séparés. Pour les patients veufs/veuves, il est précisé dans 7 dossiers ce qui représente 37% des cas. Cet intervalle entre le deuil et l'hospitalisation, est de 9 ans environ avec un écart-type de 6 ans : il n'est donc pas exploitable. Une seule patiente est veuve depuis moins de 1 an et le motif d'hospitalisation le mentionne : " Syndrome délirant depuis le deuil de son mari en juillet 2006".

Il semblait important de s'intéresser aux patients appartenant à une de ces 4 catégories : veuf/veuve, célibataire, divorcé(e)/séparé(e) et non renseignée. Vivent-ils vraiment seuls ? Oui, le plus souvent (70%). Cependant, un patient sur cinq (19%) habite chez un proche ou en institution.

Figure 24 : vivent-ils vraiment seuls ?

c- Sexe

On dénombre 35 femmes pour 13 hommes. Lorsque l'on rapporte le nombre de patients de sexe masculin sous antidépresseurs au nombre total de patients du même sexe dont le dossier a été analysé, et qu'on effectue le même calcul pour les femmes on obtient le même pourcentage : 36%. Or selon les études, la prévalence de la dépression chez les femmes est, dans la population générale, deux fois plus fréquente que chez les hommes [8].

	Avec AD	Sans AD	Total
Femmes	**35**	**63**	**98**
Hommes	**13**	**23**	**36**
Total	**48**	**86**	**134**

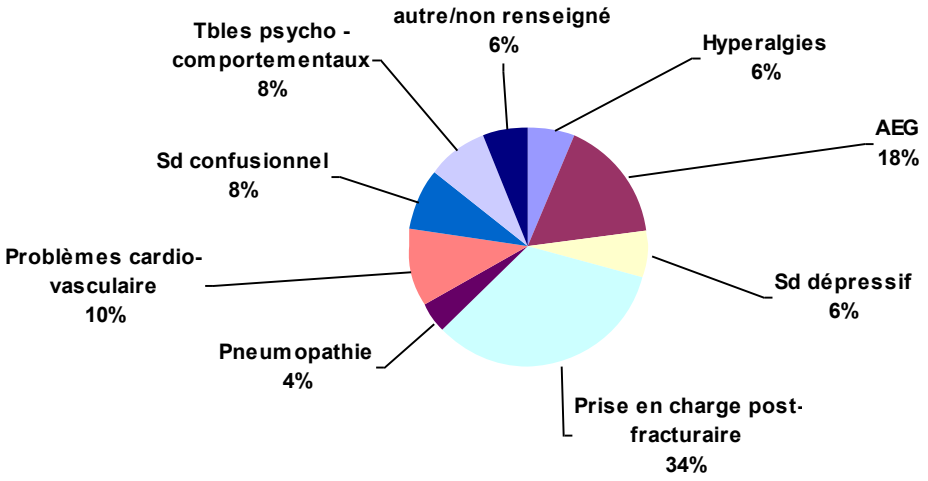
Tableau 10 : Répartition des patients par sexe et sous AD ou non

Il semblerait que ce facteur de risque ne soit pas significatif pour les sujets âgés hospitalisés. En effet, selon l'étude effectuée par Lefevre des Noette V and al. en 2002, le sexe ratio était également équivalent chez les patients dépressifs hospitalisés [47]. Le sexe féminin serait un facteur de risque chez les moins de 85 ans, au-delà, il ne serait plus significatif [13]. La moyenne d'âge des patients étant de 83 ans pour les 48 patients et de 81 ans pour l'étude de 2002, c'est-à-dire très proche de 85 ans, ceci pourrait expliquer ce sexe ratio identique.

d- Motifs d'hospitalisation

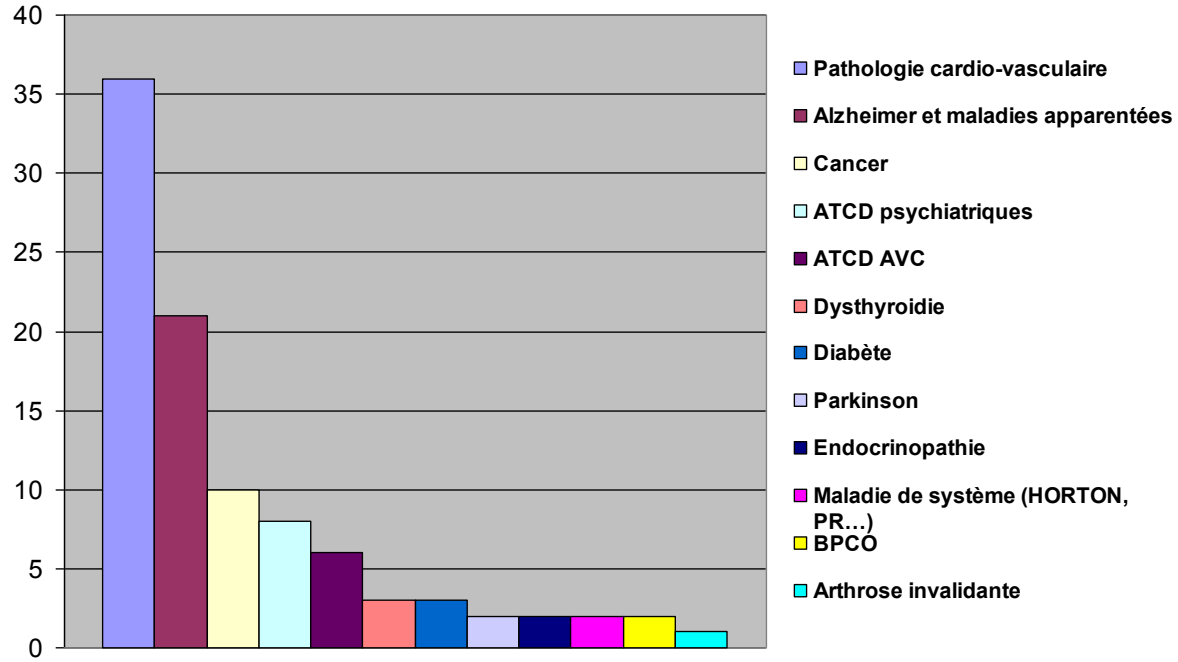
Pour pouvoir exploiter cet item, nous l'avons simplifié. En effet, les motifs d'hospitalisation sont plus ou moins complexes et le plus souvent multiples. C'est pourquoi, nous les avons regroupés en 9 catégories (voir le graphique ci-dessous). On observe alors, que 6% des patients ont été admis suite à un syndrome dépressif. Il est important de mentionner que dans 12,5% des dossiers, le syndrome dépressif était décrit, en sachant qu'il ne s'agissait pas du critère principal d'hospitalisation.

Figure 25 : Les principaux motifs d'hospitalisation



e- Antécédents des patients

Figure26 : Principaux ATCD (en nombre de patients)



Remarque : Il peut exister plusieurs ATCD pour un même patient

Pathologie cardio-vasculaire	75%
Alzheimer et maladies apparentées	44%
Cancer	21%
ATCD psychiatriques	17%
ATCD AVC	13%
Dysthyroidie	6%
Diabète	6%
Parkinson	4%
Endocrinopathie	4%
Maladie de système (HORTON, PR…)	4%
BPCO	4%
Arthrose invalidante	2%

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de leur ATCD

Chez les patients sous antidépresseurs, 75% présentent une pathologie cardio-vasculaire, 44% une maladie d'Alzheimer ou apparentée et 21% un cancer ou un antécédent de cancer.

4.2. Caractéristiques du traitement antidépresseur

Selon les recommandations de l'Afssaps, sauf cas particuliers, les ISRS, les IRSN et les autres antidépresseurs sont prescrits en première intention en raison de leur meilleure tolérance [6]. Au sein des trois unités, ces trois classes représentent 92% des prescriptions analysées à comparer aux 81% de l'étude *Lefevre des Noette V and al.* parue en 2002. On peut également observer que la prescription des imipraminiques, classe à éviter chez les personnes âgées, était très importante dans l'étude de 2002 puisqu'elle atteignait 19%, alors qu'elle s'élève à 2% dans notre étude.

Figure 27 : Répartition des patients en fonction de la classe pharmacologique de leur traitement antidépresseur

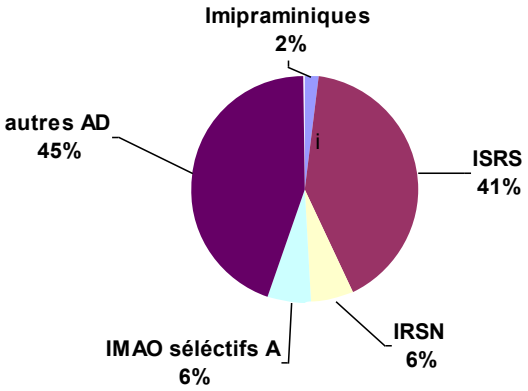
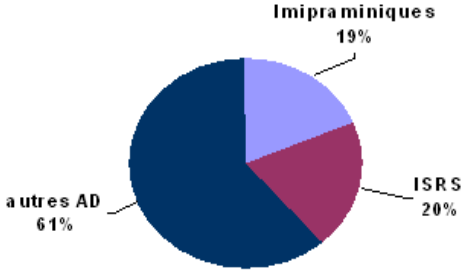


Figure 28 : Répartition des patients en fonction de la classe pharmacologique dans l'étude de Lefevre des Noette V and al. en 2002



En comparant à nouveau les résultats obtenus à ceux de *Lefevre des Noette V and al* et en détaillant par molécule, on observe que la miansérine reste la molécule la plus utilisée en gériatrie, ceci en raison de ses propriétés sédatives (chez des patients présentant de fréquents problèmes d'endormissement) et orexigène (chez des patients très souvent dénutris).

La fluoxetine, médicament à éviter chez les personnes âgées en raison de sa longue demi-vie et de ses nombreuses interactions (effet inhibiteur enzymatique), n'est pas utilisée chez les 48 patients référencés sous antidépresseurs. Lors de l'étude de 2002, elle atteignait 10,46% des prescriptions.

	Résultats obtenus lors de l'étude	Résultats Lefevre des Noette V and al. en 2002
miansérine	31,38%	41,18%
paroxetine	15,69%	7,85%
citalopram	13,73%	0,00%
tianeptine	9,80%	7,19%
escitalopram	7,84%	0,00%
moclobémide	5,88%	0,00%
sertraline	3,92%	0,00%
venlafaxine	3,92%	0,00%
mirtazapine	3,92%	0,00%
clomipramine	1,96%	10,46%
amitriptyline	0,00%	3,92%
milnacipran	1,96%	0,00%
imipramine	0,00%	3,27%
fluoxetine	0,00%	10,46%
viloxazine	0,00%	8,50%
TOTAL	100,00%	92,83%

Tableau 12 : Comparaison avec les résultats obtenus lors de l'étude de Lefevre des Noette V and al. 2002.

L'ensemble des résultats n'est pas entièrement communiqué dans l'étude de 2002, c'est pourquoi le total n'atteint pas 100%
La viloxazine a été retirée du marché au niveau mondial fin 2005

L'évolution du traitement lors de l'hospitalisation est la suivante : le traitement antidépresseur a été revu et modifié dans 58% des cas. Il y a eu notamment 10% de mise sous antidépresseur, 20% d'augmentation de posologie, 12% d'arrêt de traitement et 8% de changement de traitement au profit d'un autre AD. Au global, 48% des patients étaient sous antidépresseurs mais n'étaient pas pris en charge de façon optimale (selon l'Afssaps, moins de 10% des personnes déprimées sont susceptibles de recevoir un traitement adapté [6]).

Le contexte d'hospitalisation est également un paramètre que les gériatres prennent en compte dans l'évaluation de la pathologie dépressive.

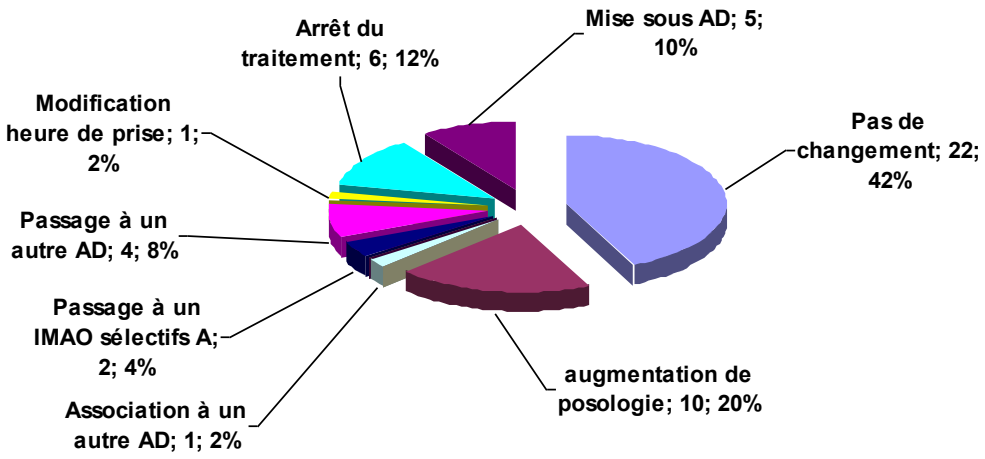


Figure 29 : Modifications de traitement antidépresseur pendant l'hospitalisation

Remarque : arrêt du traitement 6 ; 12% signifie que 6 patients c'est-à-dire 12% ont eu leur traitement antidépresseur arrêté ceci est similaire pour l'ensemble des graphiques

Sur les 48 patients, la moitié a été vue par le psychogériatre. L'unité mobile de psychogériatrie a été créée en 2000. Cette unité permet notamment d'obtenir un avis spécialisé sur la prise en charge d'un patient atteint d'une dépression.

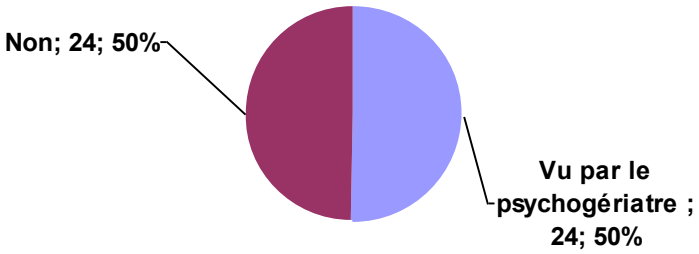


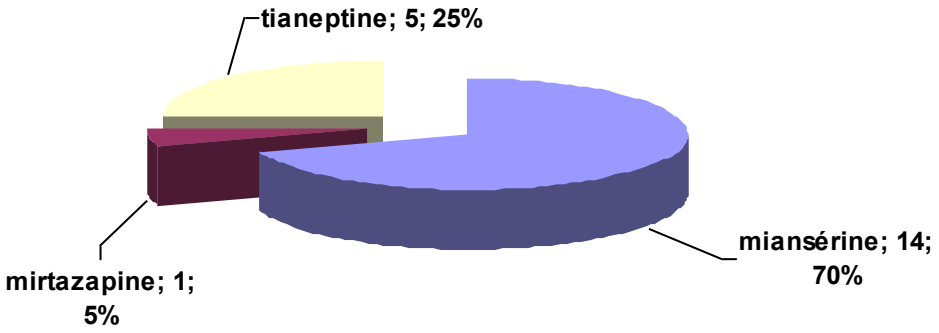
Figure 30 : Pourcentage de patients vu par le psychogériatre

Une bithérapie est utilisée chez 3 patients (6,1% contre 1,4% dans l'étude de 2002). Nous ne tiendrons pas compte de ces copresriptions d'antidépresseurs dans l'étude par classe pharmacologique car elles seront détaillées dans le paragraphe 4.3.

Analyse par classe pharmacologique

- **Les autres antidépresseurs**

Figure 31 : Répartition par principe actif des patients traités par un « autre antidépresseur »



Les autres antidépresseurs sont utilisés chez 20 patients.

➢ Mianserine (Athymil®)

La mianserine est la molécule la plus utilisée (14 patients) en raison de ses effets sédatif et orexigène .

La prescription ou la modification du traitement sont le plus souvent soumises à l'avis du psychogériatre (64% des patients).

La posologie utilisée est très variable : 29% des patients sont à 10 mg/j, 42% à 30 mg/j et 29% à 60 mg/j. Le moment de la prise s'effectue majoritairement le soir (85% des patients) ou au coucher (15%). Un seul patient a sa posologie fractionnée en deux prises par jour : 30 mg le matin et 30 mg le soir. Le RCP de la miansérine mentionne : « La dose quotidienne pourra être soit répartie au cours de la journée, soit administrée de préférence le soir ou au coucher (dans ce cas, une prise ne devrait pas excéder 60 mg) ».

Lorsqu'on observe l'évolution du traitement dans le service, on peut constater que dans 44% des cas la posologie est augmentée. Pour trois patients leur posologie de mianserine passe de 10 mg/j à 30 mg/j, pour deux, de 30 mg/j à 40 mg/j et pour un, une évolution progressive de

10 à 60 mg/j. Un patient prenait son traitement le matin, l'heure de prise a été modifiée, du matin au soir, en raison de la sédation induite par la mianserine. Le traitement a été changé chez un patient : arrêt de le clomipramine et passage à la miansérine. Un autre a eu son traitement arrêté.

Figure 32 : Posologie de miansérine le jour de l'enquête

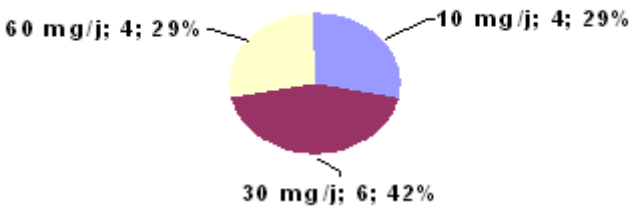
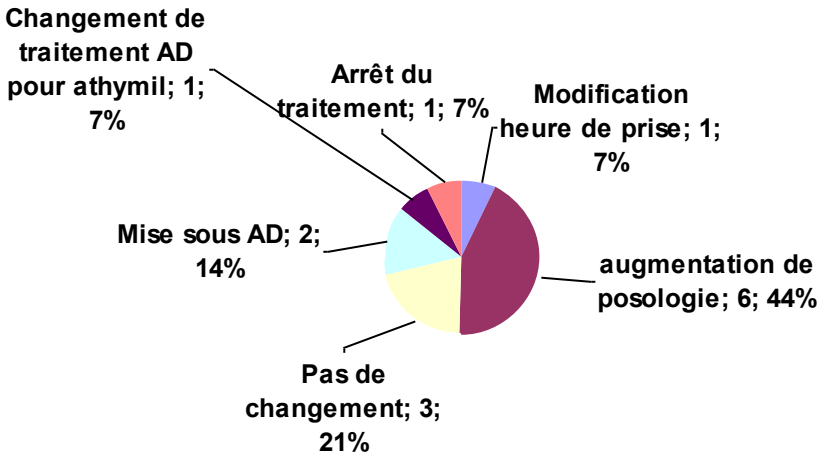


Figure 7 : Evolution du traitement par miansérine

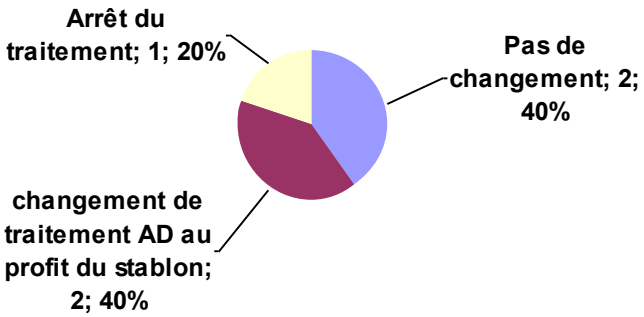


- Tianeptine (Stablon®)

La tianeptine est un traitement antidépresseur très controversé dans la communauté médicale. Malgré un Service Médical Rendu (SMR) important, le Stablon® provoque depuis sa commercialisation des débats au sujet de son efficacité. La polémique provient du fait que lors de son obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), aucun essai comparatif versus placebo n'a été effectué [48].

Parmi les 5 patients sous tianeptine durant cette étude, 4 patients avaient plus de 70 ans et 3 d'entre eux présentaient une insuffisance rénale. La posologie était la même dans tous les cas : 2 cprs/j. Cette posologie correspond à celle préconisée dans le RCP du produit en cas d'insuffisance rénale ou de sujet âgé de plus de 70 ans.

Figure 338 : Evolution du traitement AD chez les patients sous tianeptine entre le début de leur hospitalisation et le jour de l'enquête



Pendant leur hospitalisation, 2 patients ont eu un changement de leur traitement antidépresseur au profit de la tianeptine tous deux suite à une hyponatrémie sous ISRS (le premier sous paroxetine à une posologie de 40 mg/j ; et le second sous citalopram à 40 mg/j).

Un patient a eu son traitement arrêté. Deux patients n'ont pas eu de modification de leur traitement au moment du recueil des données.

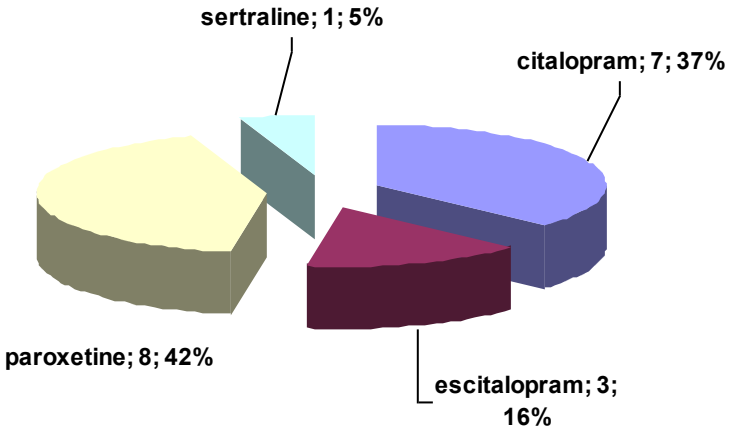
Parmi les 5 patients, 2 étaient à risque de dépendance (un patient alcoolique dont le traitement a été arrêté et l'autre pour lequel une suspicion d'alcoolisme était émise).

➢ Mirtazapine (Norset®)

Un patient était sous mirtazapine à une posologie de 45 mg/j réparti en 3 prises matin, midi et soir.

- **Les ISRS**

Figure 34 : Répartition par principe actif des patients traités par ISRS



La molécule la plus utilisée est la paroxetine (42%). Si on regroupe les patients sous citalopram et son énantomère actif : l'escitalopram, l'ensemble représente 53% des prescriptions d'ISRS dans cette étude. Le nombre de patients sous escitalopram (3) est moins important que celui sous citalopram (7). Ceci s'explique par le changement d'appel d'offre intervenu en janvier 2007. L'escitalopram a été référencé au CHU de Nantes en remplacement du citalopram. L'étude s'étant déroulée de février à mars 2007, il restait encore des stocks de citalopram dans les services, ce qui explique la présence concomitante des deux molécules.

Compte tenu des risques d'hyponatrémie liés à l'utilisation des ISRS, un dosage de la natrémie est régulièrement effectué auprès des patients concernés.

➢ Paroxetine (Deroxat®)

Parmi les patients sous antidépresseurs, 8 sont sous Paroxetine. La posologie va de 10 mg/j à 40 mg/j (posologie maximale recommandée par le RCP chez les sujets âgés), avec 6 patients à 20 mg/j. Un homme présente une insuffisance rénale chronique, c'est pourquoi, la

posologie de la paroxetine a été diminuée à 10 mg/j (le RCP mentionne qu'en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl<30ml/min), une adaptation de posologie est nécessaire).

La prise est effectuée le matin, et un patient a sa posologie répartie sur la journée (1/0/1). Le RCP mentionne qu'il est recommandé d'administrer la paroxetine en une prise journalière le matin au cours du petit déjeuner.

Sur les 8 patients, 2 ont été vus par le psychogériatre (un des deux patients a eu une augmentation de posologie de son traitement, l'autre avait un rendez-vous programmé en psychogériatrie.

Un patient a eu son traitement arrêté en raison d'un virage maniaque.

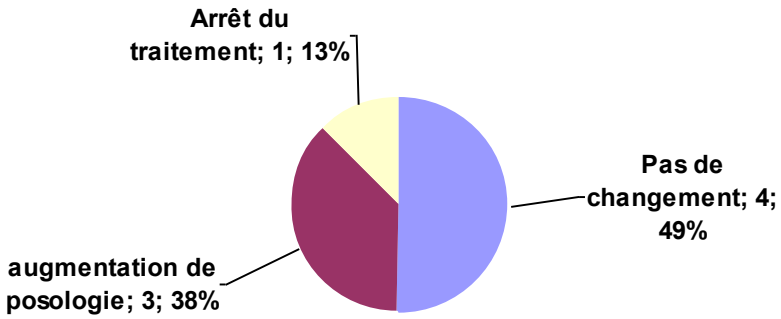


Figure 35 : Evolution du traitement par paroxetine au cours de l'hospitalisation

- Citalopram (Seropram®)

La posologie est de 20 mg/j pour 7 patients. La prise du traitement se fait pour l'ensemble des patients le matin. Deux patients ont une clairance à la créatinine entre 30 et 40 ml/min. La posologie du citalopram doit être adaptée uniquement en cas d'insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire <30ml/min), c'est pour cette raison que la pathologie n'a pas été adaptée.

- Escitalopram (Seroplex®)

L'escitalopram est prescrit chez deux patients à la posologie de 5 mg/j et à 10 mg/j pour le troisième patient. La prise du traitement se fait pour l'ensemble des patients le matin. Selon le RCP, les comprimés de citalopram peuvent être administrés à n'importe quel moment de la journée et indépendamment de la prise alimentaire.

En sachant que 20 mg de citalopram sont équivalents à 10 mg d'escitalopram [35], il est étonnant de constater dans le RCP du citalopram que la posologie d'initiation est de 20 mg/j alors que celle de l'escitalopram est de 5mg/j [26].

Un traitement par escitalopram en association à un neuroleptique (olanzapine, Zyprexa®) a été initié lors de l'hospitalisation chez une patiente présentant une dépression à masque délirant. Pour les deux autres traitements, il n'y a pas eu de changement entre le début de l'hospitalisation et le moment du recueil des données.

- Sertraline (Zoloft®)

Le patient est sous sertraline à une posologie de 50 mg en une prise le matin. Il n'y a pas eu de changement de traitement durant l'hospitalisation au moment du recueil des données. Le RCP mentionne que chez le sujet âgé, la posologie sera la même que chez l'adulte (c'est-à-dire 50 mg/j lors de l'initiation du traitement et 50 à 200 mg/j lors de la phase de consolidation), mais une surveillance particulière sera nécessaire en début de traitement et pendant la phase d'adaptation posologique. L'administration se fait en une seule prise le matin ou le soir en fonction de l'effet plutôt sédatif ou plutôt stimulant ressenti par le patient [26].

- **Les IRSN**

Trois patients sont sous IRSN dont 2 sous venlafaxine et 1 sous milnacipran.
La posologie de la venlafaxine est de 37,5 mg en une prise matinale pour les deux patients. L'historique médicamenteux d'un des deux patients mentionne la prise préalable de tianeptine et de paroxetine et le second patient est connu pour des troubles psychiatriques, la venlafaxine est arrêtée durant l'hospitalisation puis instauration d'un traitement par neuroleptique. Le milnacipran a été initié durant l'hospitalisation suite à un syndrome de

glissement. La posologie est adaptée à la fonction rénale du patient, c'est-à-dire 25 mg matin et soir.

- **IMAO A**

Trois patients étaient sous IMAO A. Une patiente a une posologie de 150 mg 3 fois par jour : pas de modification de son traitement. Deux patients ont eu une modification de leur traitement antidépresseur au profit du moclobémide en raison d'une apathie (le moclobémide présentant un effet psychotonique).

4.3. Cas particuliers : les associations de 2 antidépresseurs

La monothérapie doit être la règle. Cependant, dans certains cas, une bi-thérapie peut s'avérer nécessaire. Elle doit être soumise à un avis spécialisé [6]. Durant cette étude, trois patients étaient sous bithérapie.

Patient 1	sertraline (50 mg/j) + mirtazapine (45 mg/j)
Patient 2	clomipramine (100 mg/j) + mianserine (10 mg/j)
Patient 3	escitalopram (5 mg/j) + mianserine (10 mg/j)

4.4. Traitements associés

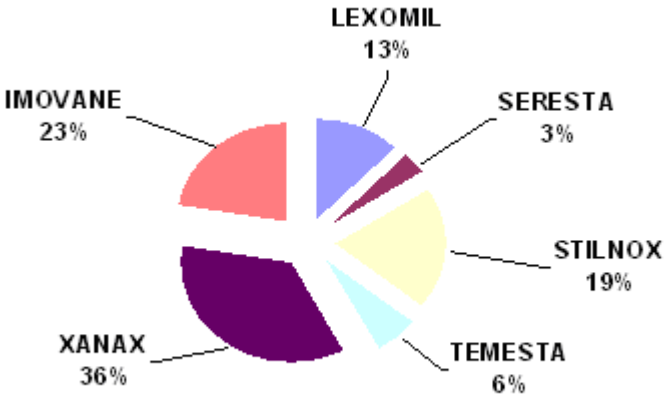
Voir annexe 15

En attendant l'efficacité des antidépresseurs (entre 2 et 6 semaines), il peut s'avérer nécessaire d'associer d'autres traitements (ex : anxiolytiques…).
Les personnes âgées sont souvent polymédicamentées. Dans cette étude, sur les 48 patients, la moyenne du nombre de spécialités prescrites par jour était de 9 avec un écart-type de 3 (maximum : 17 et minimum : 3). La consommation pharmaceutique journalière moyenne chez les personnes de plus de 80 ans à domicile est de 4,6. Elle serait plus élevée en institution [49].

a- Benzodiazépines et apparentés

Cette association est principalement utilisée durant la phase initiale du traitement par un antidépresseur lorsqu'il existe une insomnie et/ou une anxiété invalidante. Elle doit être de courte durée pour éviter les risques de dépendance et de tolérance [44] induits par ce type de molécules. Lors de cette étude, 63% des patients sont sous benzodiazépine. On retrouve le même pourcentage au niveau national : dans les études réalisées, 2/3 des patients sont sous benzodiazépine. Cette coprescription est moindre dans d'autres pays ; elle correspond à 1/3 des patients [6].

Figure 36 : Répartition par molécules des traitements BZD associés au traitement antidépresseur



Cette association systématique avec un anxiolytique ou un hypnotique est de plus en plus controversée. Ces substances potentialisent l'effet sédatif de certains antidépresseurs et peuvent ainsi majorer le risque de chute et le syndrome confusionnel notamment chez le sujet âgé [25].

b- Antipsychotiques

L'association d'un antipsychotique à un traitement antidépresseur est recommandée dans deux cas :

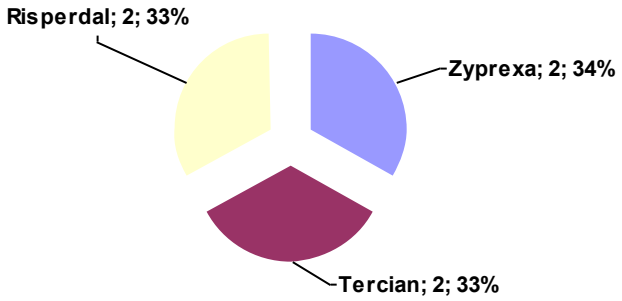
- dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante…) [6]. Dans ce cadre, 20 à 30% des dépressions psychotiques répondent à l'antidépresseur seul ; à peine 50% au neuroleptique et environ 70% à leur association [9].

- dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, afin de diminuer l'anxiété si son intensité est sévère et si le risque suicidaire est élevé. On

privilégie alors des doses modérées de molécules sédatives. En sachant que cette coprescription doit être arrêtée dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés [6].

Parmi les 48 patients sous antidépresseurs, 12% avaient dans leur traitement une prescription d'antipsychotique (donnée quasi-similaire (15%) lors de l'étude de Lefevre des Noette V and al. en 2002 [47]).

Figure 37 : Traitement antipsychotique associé



c- Antihistaminique H1

Cette alternative aux benzodiazepines permet également de traiter l'anxiété et l'insomnie, et prévient le syndrome de levée d'inhibition. Ils ont l'avantage de ne pas induire de dépendance. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celle des benzodiazépines [6].

Durant cette étude, un patient était sous Theralène®.

d- Thymorégulateurs

Les antidépresseurs risquent d'induire un virage maniaque de l'humeur. Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniaques est réduite si les antidépresseurs sont administrés avec un thymorégulateur [6]. Aucun des patients n'était sous thymorégulateur.

IV – CONCLUSION

Lors de l'étude réalisée sur les 48 patients dans les trois Services de Soins de suite gériatriques, on a pu constater que, selon les recommandations de l'Afssaps :

- la prescription d'imipraminiques reste marginale et que les ISRS, les IRSN et les autres AD représentent 92% des prescriptions ;

- la surveillance de la natrémie est régulièrement effectuée pour les patients sous ISRS ;

- le plus souvent l'indication et la date d'initiation du traitement ne sont pas mentionnées dans le dossier patient. Sans un carnet de suivi particulier ou un dossier patient informatisé accessible par l'ensemble des professionnels de santé, ces mentions resteront difficiles à obtenir.

- la moitié des patients hospitalisés a vu le psychogériatre.

La prise en charge de la dépression au sein de ces services est, même s'il ne s'agit pas dans la plupart des cas du principal motif d'hospitalisation, omniprésente et suit les recommandations nationales.

PARTIE IV : QUEL RÔLE PEUT JOUER LE PHARMACIEN DANS LE BON USAGE DES ANTIDEPRESSEURS CHEZ LES SUJETS AGES ?

Notre principal objectif était de pouvoir exploiter ce travail en vue d'une utilisation pratique d'aide à l'analyse pharmaceutique et d'information auprès des patients. Pour cela, deux axes principaux ont été abordés : la réalisation d'une synthèse récapitulant les points les plus importants de l'utilisation des antidépresseurs en gériatrie et le projet d'organisation d'ateliers du médicaments, à l'image de ceux réalisés par le réseau Pharmacien Information Communication (PIC) en psychiatrie.

I – REALISATION D'UNE SYNTHESE SUR L'UTILISATION DES ANTIDEPRESSEURS CHEZ LE SUJET ÂGE

Cette synthèse a été élaborée dans le cadre d'un projet de dispensation nominative et de la mise en place de l'informatisation du circuit du médicament, qui doit commencer sur le CHU de Nantes au premier trimestre 2008, le service de Soins de Suite gériatriques de la maison Pirmil faisant partie des services pilotes. Le service de pharmacie ne dispose pas pour l'instant de l'intégralité des prescriptions médicales.

L'analyse pharmaceutique d'une prescription d'antidépresseur est particulièrement importante : les antidépresseurs font partie des dix classes pharmacologiques les plus succeptibles d'engendrer des effets indésirables [7].

Attention : les points principaux à vérifier lors de l'analyse pharmaceutique sont mentionnés mais ils ne sont pas exhaustifs.

1.1. La prescription comprend un antidépresseur chez un sujet âgé

Tableau 13 : Listes des formes et dosages disponibles d'antidépresseurs en France en 2007[26-37]

NOM	DCI	Formes disponibles	Dosages disponibles	Classe
Anafranil®	**clomipramine**	CPR	10 mg,25mg, 75 mg	imipraminiques
		SOL INJ	25 mg/ 2 ml	
Athymil®	**miansérine**	CPR	10 mg, 30 mg, 60 mg	autres AD
Defanyl®	**amoxapine**	CPR sécable	50 mg,100mg	imipraminiques
Deroxat®	**paroxetine**	CPR sécable	20 mg	ISRS
		SUSP BUV	20 mg/10 ml	
Divarius®	**paroxetine**	CPR sécable	20 mg	ISRS
Effexor®	**venlafaxine**	CPR	50 mg	IRSN
		Gélule	LP 37,5 mg, LP 75 mg	
Elavil®	**amitryptiline**	CPR	25 mg	imipraminiques
Floxyfral®	**fluvoxamine**	CPR sécable	50 mg,100 mg	ISRS
Ixel®	**milnacipran**	Gélule	25 mg,50 mg	IRSN
Laroxyl®	**amitryptiline**	CPR	25 mg, 50 mg	imipraminiques
		BUV FL	40 mg/ml	
		SOL INJ	50 mg/ 2 ml	
Ludiomil®	**Maprotiline**	CPR sécable CPR	25 mg 75 mg	imipraminiques
Marsilid®	**Iproniazide**	CPR sécable	50 mg	IMAO non séléctifs
Moclamine®	**moclobémide**	CPR sécable	150 mg	IMAO A
Norset®	**mirtazapine**	CPR	15 mg	autres AD
		SOL BUV	15 mg/ ml	
Prothiaden®	**dosulépine**	GELULE	25 mg	imipraminiques
		CPR	75 mg	
Prozac®	**fluoxetine**	Gélule	20 mg	ISRS
		CPR disp sécable	20 mg	
		sol buv	20 mg/ 5ml	
Quitaxon®	**doxepine**	CPR sécable	10 mg, 50 mg	imipraminiques
		SOL BUV	10 mg/ml	
		SOL INJ	25 mg/ 2 ml	
Seroplex®	**escitalopram**	CPR sécable	10 mg 20 mg	ISRS
Seropram®	**citalopram**	CPR sécable	20 mg	ISRS
		SOL BUV	40 mg/ml	
		SOL INJ	20 mg/0,5 ml	
		SOL INJ	40 mg/ml	
Stablon®	**tianeptine**	CPR	12,5 mg	autres AD
Surmontil®	**trimipramine**	CPR sécable	25 mg,	imipraminiques
		CPR sécable	100 mg	
		BUV FL	4%	
Tofranil®	**imipramine**	CPR	10 mg, 25 mg	imipraminiques
Zoloft®	**sertraline**	Gélule	25 mg, 50 mg	ISRS

Tableau 14 : Propriétés collatérales des antidépresseurs

Antidépresseurs psychotoniques	IMAO A	moclobémide [9-10]
	IMAO non sélectif	iproniazide [9-10]
Antidépresseurs intermédiaires C'est-à-dire qu'ils se révèlent plutôt sédatifs ou plutôt stimulants selon les sujets. L'effet se dévoile dès les premières heures ou les premiers jours de traitements [41]	Imipraminiques	clomipramine* [10-25]
		imipramine* [9-25]
		dosulépine [10]
	ISRS	paroxetine [9-10]
		fluvoxamine [9-10]
		fluoxetine [9-10]
		citalopram [9-10-24]
		sertraline [9-10]
		esitalopram [24]
	IRSN	milnacipran [9-10]
		venlafaxine [9-10]
	Autres AD	tianeptine [9-10]
Antidépresseurs sédatifs	Imipraminiques	trimipramine [9-10]
		amitryptiline [9-10-24]
		doxepine [10-24-25]
		maprotiline [10-24-25]
		amoxapine [10-24-25]
	Autres AD	mianserine [10-24-25]
		mirtazapine* [24-25]

*Remarques : voir annexe 3, pour les molécules où il existe différentes classifications en fonction des sources utilisées, c'est la classification ayant le plus de références concordantes qui a été retenue.

a - Quel traitement a été prescrit et dans quelle indication?

La synthèse a été élaborée dans le cadre de l'utilisation des antidépresseurs dans le traitement d'une dépression caractérisée chez le sujet âgé.

Les imipraminiques (propriétés anticholinergiques [7]), les IMAO non sélectifs (interactions avec l'alimentation [8] et risque d'hépatique cytolytiques [38]) et la fluoxetine (longue ½ vie et de ses interactions médicamenteuses [7]) sont déconseillés chez le sujet âgé. Leur prescription doit être soumise à l'avis d'un spécialiste.

b - Y a-t-il une coprescription d'antidépresseurs ?

La monothérapie doit être la règle.

En cas de coprescription de deux antidépresseurs, cette coprescription doit avoir été soumise à un avis spécialisé [6].

Les associations contre-indiquées sont :

- IMAO non sélectif en association avec n'importe quel antidépresseur (excepté : la miansérine et la mirtazapine)
- IMAO et ISRS

Les associations nécessitant des précautions d'emploi :

- imipraminiques et ISRS (risque d'augmentation du taux plasmatiques des imipraminiques de 50 à 486%)
- associations de deux ISRS (risque de syndrome sérotoninergique) [6].

1.2. Quelles sont les comorbidités du patient ?

Comorbidités	Antidépresseurs recommandés	Antidépresseurs à éviter
Agressivité	ISRS car action anti-impulsive [4]	
Anorexie	Mirtazapine[16], miansérine, imipraminiques (si avis spécialisé) [7]	ISRS [7]
Anxiété	ISRS [16] , moclobémide si composante phobique[4]	
Apathie	Moclobémide [27], venlafaxine [7]	AD avec propriétés sédatives
Cancer	1ère intention : ISRS ou autres AD [6] 2ème intention : IRSN [6]	
Constipation	ISRS, venlafaxine [7]	Imipraminiques [7]
Convulsions	ISRS, venlafaxine [7]	Imipraminiques [7]
Délire	antidépresseur + antipsychotique à faible dose [4]	
Démence	1ère intention : ISRS [6] 2ème intention : venlafaxine [6] Mirtazapine, moclobémide [7]	Imipraminiques [6-7]
Diabète	ISRS, venlafaxine, moclobémide et mirtazapine [7]	Imipraminiques [7]
Dysfonction sexuelle	Moclobémide [7] (25% des patients [6]) Tianeptine, mirtazapine [6]	Imipraminiques, ISRS, venlafaxine, IMAO [7]
Glaucome	ISRS, venlafaxine, moclobémide, mirtazapine [7]	CI des Imipraminiques [7]
Hypertension	ISRS, mirtazapine [7]	Venlafaxine (à des doses de plus de 200 mg par jour) [7]
Hypotension orthostatique	ISRS, venlafaxine [7]	Imipraminiques [7], IMAO non sélectifs (moins fréquent avec les IMAO A) [6]
hypertrophie bénigne de la prostate	ISRS, venlafaxine, moclobémide, mirtazapine [7]	CI des Imipraminiques [7]
Maladie de parkinson	Venlafaxine [7] mirtazapine (attention diminuer les doses) [6]	ISRS [7] et IMAO (CI avec la L-Dopa) [6]
Pathologies cardio-vasculaires	1ère intention : ISRS 2ème intention : IRSN et autres AD [6]	Imipraminiques (si la prescription est maintenue suite à un avis spécialisé, le patient doit être vu préalablement par un cardiologue) [6]
Risque d'hémorragie digestive	Mirtazapine, miansérine, moclobémide [42]	ISRS [30-6], venlafaxine[6]
Risque de virage maniaque	ISRS [6]	Imipraminiques [6] IMAOs[6]

1.3. Quelle est la posologie recommandée chez le sujet âgé?

Selon les recommandations nationales, l'initiation du traitement doit se faire pour la plupart des antidépresseurs à des doses inférieures à celles préconisées chez l'adulte [6].

Les posologies sont données à titre indicatif en raison du manque d'essais cliniques chez le sujet âgé. Il n'existe aucune ligne de conduite dans la littérature scientifique concernant les doses maximales des antidépresseurs en gériatrie [16].

NOM	DCI	Posologie chez le sujet âgé
Anafranil®	**clomipramine**	37,5 à 150 mg/prise/jour [26-37]
		25 à 200 mg/j [4]
Athymil®	**miansérine**	15 à 45 mg/j [26-37]
		10 à 90 mg/j [4]
Defanyl®	**amoxapine**	50 à 400 mg/jour [26-37]
Deroxat®	**paroxetine**	20 à 40 mg/prise/jour [26-37]
		10 à 50 mg/j [4]
Effexor®	**venlafaxine**	37,5 mg/prise [16 – 18]Pour des posologies supérieures à 225 mg/jour, la forme à libération immédiate doit être utilisée, la dose maximale étant alors de 375 mg/j. [26-37]
		100 à 375 mg/j [4]
Elavil®	**amitryptiline**	37,5 à 150 mg/jour [26-37]
Floxyfral®	**fluvoxamine**	50 à 300 mg/jour [26-37]
Ixel®	**milnacipran**	100 mg/j en deux prises (50 mg le matin et 50 mg le soir) [26-37]
		50 à 150 mg/j [4]
Laroxyl®	**amitryptiline**	37,5 à 150 mg/jour [26-37]
Ludiomil®	**maprotiline**	37,5 à 150 mg/ jour [26-37]
		25 à 150 mg/j [4]
Marsilid®	**iproniazide**	**Attention posologie adulte : La mise en route du traitement doit être progressive pour atteindre une dose d'attaque de 1 à 2 comprimés par jour, éventuellement 3 comprimés au besoin. La dose d'entretien sera ramenée selon les résultats à 1 comprimé ou même 1/2 comprimé par jour ou tous les 2 jours.** [26-37]
Moclamine®	**moclobémide**	150 à 600 mg/j [26-37]
		150 à 600 mg/j [4]
Norset®	**mirtazapine**	15 à 45 mg/j [4-26-37]
Prothiaden®	**dosulépine**	37,5 à 150 mg/prise/jour [26-37]
Prozac®	**fluoxetine**	20 à 40 mg/prise/jour (peut aller jusqu'à 60 mg/j) [26-37]
		10 à 50 mg/j [4]
Quitaxon®	**doxepine**	5 à 300 mg/prise/jour [26-37]
Seroplex®	**escitalopram**	5 à 10 mg/prise/jour [26-37]
		5 à 20 mg/j [4]
Seropram®	**citalopram**	20 à 40 mg/prise/jour [26-37]
		10 à 40 mg/j [4]
Stablon®	**tianeptine**	25 mg/j [26-37]
Surmontil®	**trimipramine**	37,5 à 150 mg/prise/jour [26-37]
		25 à 200 mg/j [4]
Tofranil®	**imipramine**	37,5 à 150 mg/jour [26-37]
Zoloft®	**sertraline**	50 à 200 mg/prise/jour [4-26-37]

Remarque: lorsqu'il existe des avis différents sur la posologie à utiliser chez le sujet âgé pour une molécule, les deux avis sont présentés (données VIDAL [37] et le guide de psychogériatrie[4])

1.4. Le patient présente-t-il une insuffisance rénale et/ou hépatique ? [6]

Nom de spécialité	DCI	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
Anafranil®	**Clomipramine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Athymil®	**Miansérine**	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Défanyl®	**Amoxapine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Deroxat®	**Paroxetine**	Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.	Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.
Effexor®	**Venlafaxine**	Cette réduction sera de 50 % si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min. Le produit ne doit pas être administré pendant une séance de dialyse.	En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie devra être réduite de moitié. Une réduction de plus de 50 % pourra être nécessaire chez certains patients.
Elavil®	**Amitriptyline**	Insuffisant rénal : une diminution posologique peut être nécessaire chez ces patients	Insuffisant hépatique : une diminution posologique peut être nécessaire chez ces patients
Floxyfral®	**Fluvoxamine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Ixel®	**Milnacipran**	* ClCr > ou = 60 <=> Posologie / 24 heures = 50 mg x 2 * 60 > ClCr > ou = 30 <=> Posologie / 24 heures = 25 mg x 2 * 30 > ClCr > ou = 10 <=> Posologie / 24 heures = 25 mg	Pas d'adaptation
Laroxyl®	**Amitriptyline**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Ludiomil®	**Maprotiline**	diminuer la posologie	diminuer la posologie
Marsilid®	**Iproniazide**	Diminuer la posologie	**CI absolue**
Moclamine®	**Moclobémide**	Pas d'adaptation	Diminuer la posologie du tiers ou de la moitié [18]
Norset®	**Mirtazapine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Prothiaden®	**Dosulépine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Prozac	**Fluoxetine**	Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez des patients avec une fonction rénale normale[18]	Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (un jour sur deux par exemple) est recommandée lors d'une insuffisance hépatique[18].
Quitaxon®	**Doxepine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Seroplex®	**Escitalopram**	Aucune précaution particulière n'est à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 30 ml/min)	Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La prudence ainsi qu'une adaptation posologique supplémentaire sont conseillées chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite
Seropram®	**Citalopram**	Insuffisant rénal : pas de précaution particulière à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. **CI absolue:** Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, en l'absence de données.	Insuffisant hépatique : habituellement 20 à 30 mg par jour.
Stablon®	**tianeptine**	Diminuer la posologie à 2 comprimés par jour.	Chez l'alcoolique chronique, cirrhotique ou non, aucune modification posologique n'est nécessaire.
Surmontil®	**Trimipramine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Tofranil®	**Imipramine**	Diminuer la posologie	Diminuer la posologie
Zoloft®	**Sertraline**	Pas d'adaptation	La phase d'adaptation posologique sera progressive, sous surveillance particulière. La posologie finale atteinte devra être réduite environ de moitié, voire du tiers, en fonction du degré d'insuffisance hépatique . Les patients inclus dans l'étude souffraient, pour la plupart, d'insuffisance hépatique très modérée.

Tableau 15

Mentions VIDAL 2007 concernant les adaptations de posologies en cas d'insuffisance rénale ou/et hépatique

La posologie de tous les antidépresseurs doit donc être adaptée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sauf :

Antidépresseurs ne nécessitant **pas d'adaptation de posologie** en cas :	
Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
miansérine moclobémide sertraline	miansérine milnacipran tianeptine

1.5. Existe-t-il des contre-indications chez le sujet âgé?

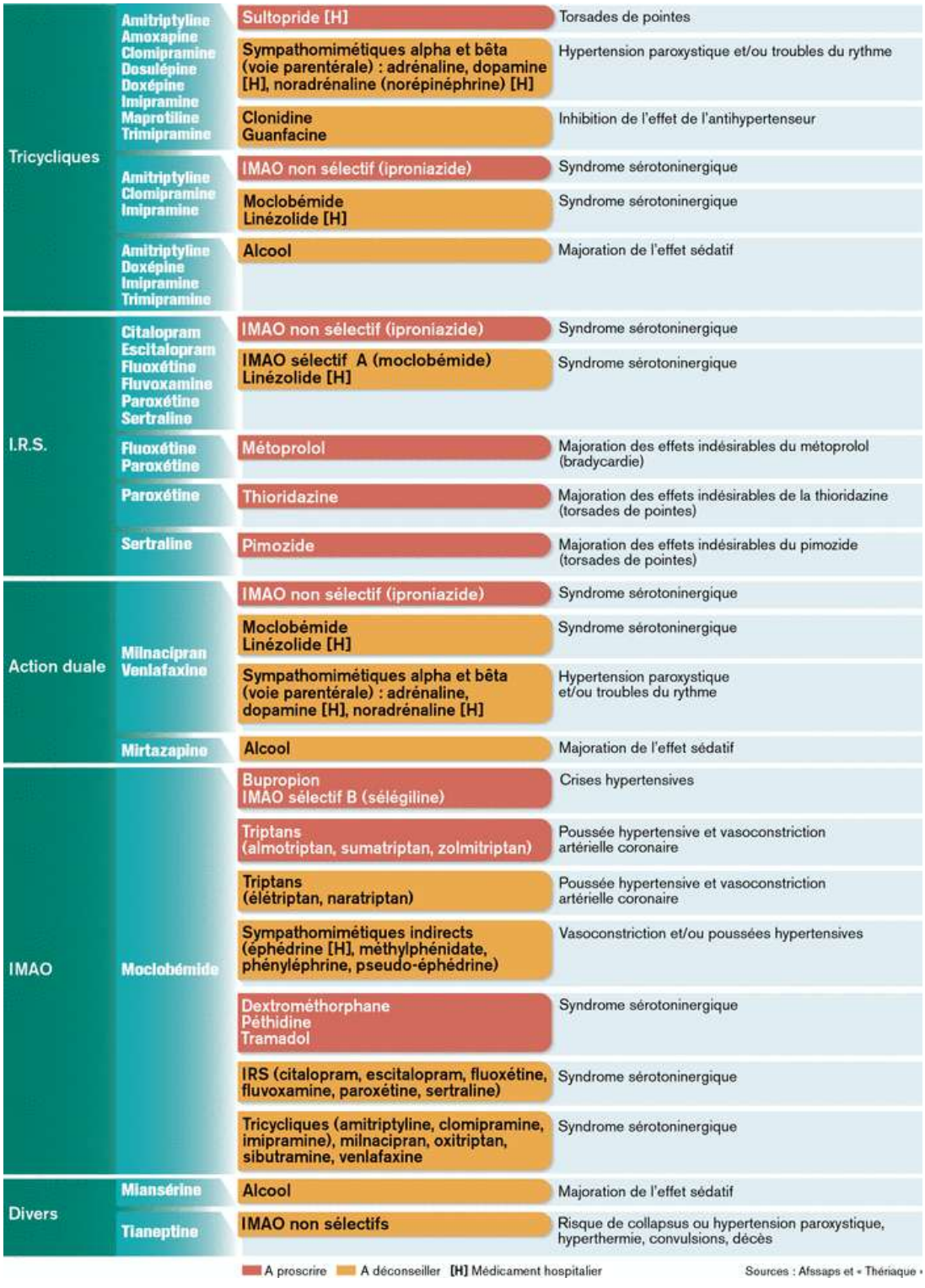
Les contre-indications absolues concernant les tricycliques à action anticholinergique significative (amitriptyline, trimipramine…) [31] sont :
– risque connu de glaucome par fermeture de l'angle ;
– risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques ;
– infarctus du myocarde récent.

Le moclobémide est contre-indiqué dans les états confusionnels aigus [31].

1.6. Existe-t-il des interactions médicamenteuses ?

Tous les antidépresseurs peuvent entraîner un syndrome sérotoninergique.
Les IMAO non sélectifs (iproniazide) entraînent un risque d'interactions avec les aliments riches en tyramine risquant d'entraîner un **« effet fromage »** pouvant s'avérer fatal.

Le tableau ci-dessous récapitulant les principales interactions médicamenteuses est issu du moniteur du pharmacien [27].



L'association du tramadol et des antidépresseurs (autres que les IMAO) même si elle n'est pas contre-indiquée doit être soumise à une vigilance accrue lorsqu'elle ne peut être évitée. Le risque de syndrome sérotoninergique est en effet également présent [50].

1.7. Quelles sont les modalités de prise [37-26]?

Nom	DCI	Modalités de prise
Anafranil®	**clomipramine**	Pendant ou en dehors des repas Possible en une seule prise
Athymil®	**miansérine**	La dose quotidienne pourra être répartie au cours de la journée, soit administrée de préférence le soir au coucher (dans ce cas, une prise ne devrait pas excéder 60 mg)
Defanyl®	**amoxapine**	A distance des repas De préférence au coucher lorsqu'il n'y a qu'une seule prise En une à trois prises
Deroxat®	**paroxetine**	En une seule prise, le matin au petit déjeuner
Effexor®	**venlafaxine**	Forme LP : Ce médicament (gélule à libération prolongée) devra être toujours pris au cours d'un repas, une seule fois par jour, à heure régulière, indifféremment le matin ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières. Forme LI : Ce médicament (comprimé) devra être toujours pris au cours d'un repas.
Elavil®, Laroxyl®	**amitryptiline**	Pendant ou en dehors des repas De préférence le soir au coucher En une ou plusieurs prises
Floxyfral®	**fluvoxamine**	Pendant ou en dehors des repas A n'importe quel moment de la journée de préférence le soir. En une seule prise sauf si la posologie est supérieure à 150 mg/j une administration en deux ou trois prises est conseillée
Ixel®	**milnacipran**	A prendre en deux prises le matin et le soir, de préférence au cours des repas
Ludiomil®	**maprotiline**	Pendant ou en dehors des repas, de préférence au coucher En une ou plusieurs prises
Marsilid®	**iproniazide**	Pendant ou en dehors des repas
Moclamine®	**moclobémide**	A prendre en fin de repas En évitant les prises trop tardives dans la journée En deux ou trois prises
Norset®	**mirtazapine**	Prendre les comprimés au cours du repas d'un repas, de préférence le repas du soir En une seule ou plusieurs prises (matin et soir)
Prothiaden®	**dosulepine**	Pendant ou en dehors des repas Possible en une seule prise
Prozac®	**fluoxetine**	Pendant ou en dehors des repas En évitant si possible le moment du coucher En une seule ou plusieurs prises
Quitaxon®	**doxepine**	Pendant ou en dehors des repas De préférence au coucher Possible en une seule prise
Seroplex®	**escitalopram**	Pendant ou en dehors des repas A n'importe quel moment de la journée En une seule prise
Seropram®	**citalopram**	Pendant ou en dehors des repas A n'importe quel moment de la journée En une seule prise
Stablon®	**tianeptine**	Les comprimés sont à prendre au début des repas [18]. En plusieurs prises [6]
Surmontil®	**trimipramine**	Pendant ou en dehors des repas De préférence au coucher Possible en une seule prise
Tofranil®	**imipramine**	Pendant ou en dehors des repas De préférence avant 16h pour prévenir une éventuelle insomnie Possible en une seule prise
Zoloft®	**sertraline**	Si possible le matin ou le soir au cours du repas Possible en une seule prise

1.8. Le patient présente des difficultés de déglutition ?

a- Peut-on écraser les comprimés ou ouvrir les gélules ?

Nom	DCI	Ecrasable	cause	Alternative
Anafranil®	**clomipramine**	NON [10]	Goût amer du PA	
Athymil®	**miansérine**	NON [10-26]	PA induit une anesthésie de contact de la muqueuse buccale	Si possible s'orienter vers Norset® (mirtazapine) solution buvable (mirtazapine, molécule dérivée de la miansérine)
Defanyl®	**amoxapine**	OUI* mais Absence d'étude pharmacocinétique		
Deroxat®	**paroxetine**	NON		Deroxat® en solution buvable
Effexor®	**venlafaxine**	**NON (forme LP)** OUI* (cpr à LI)	**Les gélules d'Effexor® à libération prolongée ne doivent pas être ouverte** [18] **Seul** le comprimé d'Effexor® **à libération immédiate** peut être écrasé. Une fois écrasé, il peut être dissous extemporanément dans de l'eau ou du jus de fruit	
Elavil®, Laroxyl®	**amitryptiline**	NON		Laroxyl® gouttes buvables
Floxyfral®	**fluvoxamine**	NON [10-26]	Propriétés irritantes du PA	
Ixel®	**milnacipran**	NON*	Goût amer du PA	
Ludiomil®	**maprotiline**	NON*	Absence d'étude pharmacocinétique	Existait en solution buvable mais ne se fait plus
Moclamine®	**moclobémide**	OUI [51]	Goût amer du PA	
Norset®	**mirtazapine**	NON [9]	Goût amer du PA	Norset® solution buvable
Prothiaden®	**dosulepine**	NON*	Absence d'étude pharmacocinétique	
Prozac®	**fluoxetine**	NON [51]		Prozac® en solution buvable
Quitaxon®	**doxepine**	NON		Quitaxon® solution buvable
Seroplex®	**escitalopram**	OUI*		
Seropram®	**citalopram**	NON [51]	Goût amer du PA	Seropram® en solution buvable
Stablon®	**tianeptine**	OUI*		
Surmontil®	**trimipramine**	NON		Surmontil® en solution buvable
Tofranil®	**imipramine**	NON [10]	Goût amer du PA	
Zoloft®	**sertraline**	NON [51]	Pas d'étude cinétique	

* données fournies par le laboratoire

b- Si non, quelle est l'alternative possible ?

Dès qu'il existe une solution buvable, il faut privilégier son utilisation chez des patients ayant des difficultés de déglutition [7]. Pour obtenir une meilleure observance du patient à son traitement (d'une durée de plusieurs mois), l'arôme de la forme buvable, lorsqu'une alternative existe, est important à prendre en compte. Chez des patients alcooliques ou anciens alcooliques la présence d'alcool est à prendre en compte.

Il est également important que la forme galénique soit adaptée aux possibilités physiques et aux capacités de compréhension du patient notamment la possible difficulté d'ouverture ou d'amorçage de la pompe (ex : Norset® en solution buvable) [31].

Tableau 15 : Equivalences posologiques et conservation après ouverture des formes buvables [26]

DCI	Nom de spécialité	Dosage	Forme	Equivalence goutte et mg	Conservation après ouverture	Arôme utilisé	Teneur en alcool
Amitriptyline	Laroxyl	40 mg/ml	BUV FL	1goutte = 1 mg	1mois/ T°C ambiante	pas d'arôme	OUI
Doxepine	Quitaxon	10 mg/ml	SOL BUV	1goutte = 0,5 mg	15 jours / T°C ambiante*	Menthe	OUI
Trimipramine	Surmontil	4%	BUV FL	1goutte = 1 mg	3 mois/ T°C ambiante /abri de la lumière*	Caramel	OUI
Mirtazapine	Norset	15 mg/ ml	SOL BUV	Pompe doseuse	6 semaines/ T°C ambiante	Mandarine/orange	OUI
Citalopram	Seropram	40 mg/ml	SOL BUV	0,1 ml = 4 mg (seringue)	16 semaines/T°C ambiante	pas d'arôme	OUI
Paroxetine	Deroxat	20 mg/10 ml	SUSP BUV	Gobelet doseur gradué en ml	1mois/ T°C ambiante	Orange	NON
Fluoxetine	Prozac	20 mg/ 5ml	SOL BUV	Pipette doseuse	1mois/ T°C ambiante	Menthe	OUI

*données fournies par le laboratoire

Attention : La biodisponibilité de la forme buvable du Seropram® est supérieure à celle de la forme comprimé d'en moyenne 25 %, l'équivalence entre les 2 formes est la suivante [37] :

Comprimé Seropram®	Solution buvable Seropram®
10 mg	8 mg (0,2 ml)
20 mg	16 mg (0,4 ml)
30 mg	24 mg (0,6 ml)
40 mg	32 mg (0,8 ml)
60 mg	48 mg (1,2 ml)

De même, il faut se méfier de la vitesse de résorption des formes buvables des imipraminiques pouvant engendrer un surdosage [6].

1.9. Quels sont les principaux EIM que le patient peut rencontrer ?

Devant l'apparition d'EIM, dans un premier temps, il est nécessaire de bien les caractériser (moment d'apparition, évolution dans le temps) [27] pour ne pas les confondre avec caractéristiques de la dépression et, de savoir qu'ils sont majoritairement dose dépendant et transitoires[6].

Classe	Principaux EIM (les plus fréquents et les plus graves)
ISRS	• Hyponatrémie • Nausées • Céphalées • Anorexie
IRNS	• Vertiges • Hypersudation • Dysuries • HTA (sous venlafaxine)
Autres AD	• Risque agranulocytose (mirtazapine, miansérine) • Effet orexigène (mirtazapine, miansérine) • Risque de dépendance, anorexie, gêne respiratoire (boule dans la gorge) (sous tianeptine)
IMAO A	• Risque de dépendance psychique liée aux effets stimulants et euphorisants
Imipraminiques	• EIM dus aux effets anticholinergiques (constipation, sécheresse buccale, troubles urinaires (rétention, dysurie), troubles de l'accomodation… [27]) • Troubles du rythme et de la conduction

1.10. En cas d'EIM, quels conseils donner ?

EIM	Solutions à proposer
Céphalée	Suggérer paracétamol [7]
Confusion, hallucinations	Cesser le médicament et remplacer par un médicament d'une autre classe [7] Si possible évaluation des concentration sanguines, peut être due à une erreur de posologie ou d'adaptation de posologie ou d'une interaction médicamenteuse [10] Les hallucinations, les délires peuvent révéler une psychose sous jacente à une dépression. Cette situation est essentiellement rencontrée avec les antidépresseurs psychotoniques et notamment les IMAO. Il faudra alors revoir le traitement et utiliser préférentiellement un antidépresseur sédatif [10]
Constipation	Boire un grand verre d'eau le matin, puis régulièrement dans la journée, pratiquer la marche autant que possible, manger des aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales complètes). [44]
diarrhée	Boire beaucoup Si risque de déshydratation, arrêter le traitement [7]
Difficulté à uriner	Arrêt si rétention urinaire [7]
Hypotension orthostatique	Enseignement de mesures préventives contre les chutes [7] : éviter les changement brusque de positions, port de bas de contention, adapter l'environnement (enlever les tapis, chaussures confortables, vêtements pas trop longs, téléphone accessible et limiter les zones à risque de chutes (augmenter les éclairages, éviter le passage de câbles au milieu de la pièce…) [27]

EIM	Solutions à proposer
Insomnie	Administrer le matin [7]
Nausées	Prendre le médicament pendant ou après le repas ou au coucher Fractionner les repas (manger léger mais plus souvent) Buvez de l'eau fraîche gazeuse ou citronnée Eviter l'alcool, le café, les aliments gras Manger quelques biscuits secs, du pain, ou sucez des bonbons à la menthe Eviter de se coucher immédiatement après le repas Patienter deux ou trois jours à la même posologie (amélioration probable) [44]
Prise de poids	Se peser plus régulièrement Eviter le grignotage Boire de l'eau le plus souvent possible Manger équilibré Le plus souvent la prise de poids si elle a lieu n'excède pas 3 à 4 kilos (dire au patient qu'il est aussi plus séduisant lors de l'amélioration de ces symptômes dépressifs (plus d'attention à l'habillement, au maquillage…) [44] Si prise ou perte de poids est trop importante contacter son médecin (changement de traitement possible)
Sécheresse buccale	Boire régulièrement de l'eau [44] Sucer des pastilles ou des bonbons sans sucre [44] Salive artificielle [7] Bien se laver les dents (car risque augmenté de développer des caries) [52]
Sueurs et bouffées de chaleur	Régressent après quelques semaines de traitement [31].
Sédation importante diurne	Vérifier si présence de chutes tolérance en début de traitement Administrer la dose au coucher Cesser si sédation importante [7] Mettre en garde les patients sous antidépresseur sédatif contre le risque de somnolence au volant [31].
Tremblements, rigidité, bradykinésie	Cesser le médicament et le remplacer par un médicament d'une autre classe [7] En cas de tremblements : éviter la prise de café, fractionner les doses si possible [31]
Troubles de l'accomodation	(surtout les tricycliques) Ils cèdent souvent à la poursuite du traitement ou à une adaptation posologique. Il faut prévenir le patient de cette évolution afin qu'il ne réclame pas de verres correcteurs [31].
Yeux secs	Larmes artificielles [7]

1.11. Quelle surveillance réaliser ?

Devant un signe clinique nouvellement apparu, il faut toujours rechercher l'effet iatrogène, surtout chez la personne âgée [31].

ISRS : **surveillance régulière de la natrémie et de la pression artérielle** (une soudaine confusion mentale tout comme la survenue de céphalées et de nausées chez un patient âgé doivent faire penser immédiatement à une hyponatrémie. La sévérité des signes cliniques est moins liée à la valeur de la natrémie qu'à la rapidité de l'effondrement du taux de sodium dans le sang et à l'importance de l'oedème cérébral expliquant la confusion mentale [31]) et évaluation d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après l'introduction de l'ISRS [6]. En

cas de co-prescription d'antivitamine K **: Contrôle rapproché de l'INR** (les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui augmentent l'action des antivitamines K [31].

Imipraminiques : surveillance clinique régulière (hypotension orthostatique, sédation et effets anticholinergiques) [6].

Autres antidépresseurs (mirtazapine et miansérine) : surveillance NFS en début de traitement et contrôle de l'hémogramme (par sécurité) devant toute fièvre, angine, stomatite ou autre signe d'infection [31].

IRSN : Contrôle de la tension artérielle sous venlafaxine

IMAO : vigilance accrue sur les interactions médicamenteuses (CI notamment avec les triptans et le tramadol)

1.12. Modalités d'arrêt

Pour éviter un éventuel syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, quelle que soit la molécule utilisée, les doses doivent être progressivement diminuées.

Caractéristiques du syndrome de sevrage sous antidépresseur	
Délais d'apparition	- 86% des cas dans les 4 premiers jours - 93% des cas dans les 7 jours suivant l'arrêt
Symptômes	Anxiété, irritabilité, fatigue, cauchemar, insomnie, sensations vertigineuses, nausées, céphalées et troubles sensoriels, syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, sensation de malaise, vomissements, diarrhée, frissons) **Ces symptômes sont transitoires**
Antidépresseurs concernés	**TOUS** (le risque est augmenté avec une posologie élevée, une longue période de traitement et une demi-vie courte)**.** Les symptômes sont plus élevés avec les IMAO
Traitement du syndrome de sevrage	Réintroduction de l'antidépresseur à la même posologie que lors du traitement d'entretien, puis mise en place d'une diminution encore plus progressive

Tableau 16 : Caractéristiques du syndrome de sevrage, tableau réalisé à partir des données [6]

1.13. Changement d'antidépresseurs

Lors d'un changement d'antidépresseurs, il est nécessaire dans certains cas de respecter un délai entre l'arrêt du traitement et l'initiation d'un nouvel antidépresseur.

Traitement en cours	Fenêtre thérapeutique nécessaire entre l'arrêt du traitement et la prescription d'une autre molécule
IMAO irréversible	15j
IMAO réversible	48 h
AD imipraminiques	4 ou 5 jours pour prescrire des IMAO
Fluoxetine	5 semaines puis relais possible par les IMAO

Tableau 117 : Fenêtres thérapeutiques à respecter entre deux antidépresseurs [43]

Lorsque la période de sevrage n'est pas indiquée, on suggère de diminuer la dose et d'arrêter complètement l'antidépresseur avant de passer au suivant. Si le temps ne le permet pas, par exemple chez des patients qui nécessitent un traitement agressif, le deuxième antidépresseur peut être introduit en augmentant graduellement sa dose pendant que celle du premier médicament est réduite [7].

II – INFORMER LE PATIENT SUR SON TRAITEMENT

Seulement 2/3 des patients non observants sont repérés par leur médecin [6]. Pour commencer un traitement dans les meilleures conditions, il faut que le patient sache pourquoi il prend ce traitement et qu'il ait reçu et compris suffisamment d'informations sur ce nouveau médicament : connaître les choses à faire ou à ne pas faire, savoir qui contacter en cas de besoin… [27]

2.1. Organiser des ateliers du médicament en gériatrie [52]

a- Description du réseau PIC (Pharmacien Information Communication)

Ce réseau regroupe un ensemble de pharmaciens hospitaliers d'établissements de santé mentale publics ou privés. Il a été créé en 1993, pour promouvoir :

- l'information sur les médicaments psychotropes
- la communication avec les autres professionnels de santé hospitaliers et libéraux (IDE, psychiatre, pharmaciens)
- la formation professionnelle continue ainsi que les programmes d'éducation thérapeutique.

C'est dans cet esprit, que les premiers ateliers du médicament se mettent en place en 1995.

b- Qu'est ce qu'un atelier du médicament ?

Un atelier du médicament consiste, autour d'un groupe d'une dizaine de personnes, à parler du traitement. Il vise à expliquer simplement, ce qu'est un médicament, comment il agit, pourquoi il entraîne des effets indésirables… et principalement à répondre aux questions légitimes des patients à propos de leur traitement (si j'oublie de prendre mon médicament que dois-je faire ? si j'ai un effet indésirable quelle conduite dois-je adopter ?…).

L'objectif principal est de faire adhérer les patients à leur traitement pour qu'ils en deviennent véritablement les acteurs et permettre l'amélioration de l'observance.

c- Comment se déroule un atelier ?

Il existe deux types d'ateliers :

- Informatif : 1 séance/mois

- Éducatif : 5 à 7 séances de 1h tous les 14 jours

Ils regroupent entre 8 et 12 participants par séance d'une durée d'une heure. Chaque atelier a un thème précis et le pharmacien reçoit les patients orientés par le médecin. Le pharmacien qui anime ce groupe prépare cet atelier en amont dès qu'il a connaissance des participants. Il va en effet analyser chacun des dossiers avant de débuter l'atelier et en discuter avec l'équipe soignante. L'atelier se déroule sous la forme d'échanges, avec supports (questionnaire sur leur traitement, jeux …)

d- Pourquoi vouloir adapter ces ateliers aux sujets âgés ?

La mise en place d'atelier du médicament permet chez les sujets âgés ayant de nombreux traitements au long cours de les impliquer, de leur donner une possibilité de s'exprimer dans un environnement convivial, sur les effets indésirables qu'ils ont rencontrés ou sur leurs inquiétudes…

Il est évident que ces ateliers ne peuvent pas s'appliquer à des patients déments.

En revanche, ils peuvent s'avérer très utiles en institution ou lors de l'hospitalisation avant un retour à domicile. En institution, le fait de donner au patient ses médicaments ne signifie pas qu'il les a réellement pris (médicament non avalé et jeté lors du départ du soignant…). On ne peut pas obliger un patient à prendre un traitement : il faut le faire adhérer à celui-ci ou sinon lui proposer une alternative si elle existe.

Il est aussi indispensable de pouvoir remettre à la fin de ces ateliers, une liste de livres ou de sites de référence aux patients qui souhaitent compléter les informations qu'ils auront reçues.

2.2. Ne pas laisser le patient seul face à son traitement

Le Dr Pelissolo, psychiatre à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, mentionne qu'il reçoit dans les premiers jours qui suivent l'instauration d'un traitement psychotique beaucoup d'appels de la part de ses patients (20 à 25% des initiations) pour un conseil le plus souvent simple [44]. Il faut que les patients reçoivent une information suffisante sur leur traitement. Pour que l'information passe, le message doit être répété et ceci par différents professionnels de santé.

CONCLUSION

Grâce à l'implication de l'ensemble des équipes soignantes et à l'unité de psychogériatrie, la dépression est selon les recommandations nationales bien prise en charge dans ces services.

Les difficultés rencontrées lors de la rédaction de ce mémoire ont été nombreuses et sont le quotidien des équipes soignantes des services de gériatrie notamment le manque d'essais cliniques sur des patients très âgés.

Une fiche extraite d'un projet de loi relative à la santé publique en 2003 mentionnait l'obligation : « avant l'AMM et pour tous les médicaments qui seront prescrits chez le sujet âgé ou qui concernent des pathologies liées au vieillissement, les essais cliniques de phase 3 doivent inclure un nombre significatif de sujets de plus de 75 ans, si possible polypathologiques et polymédicamentés » [49].

Cette analyse nous a permis d'effectuer un état des lieux afin de déterminer le rôle que le pharmacien hospitalier peut jouer dans la prise en charge de cette pathologie.

Dans le projet de sécurisation du circuit du médicament, la mise à disposition de fiches pratiques et synthétiques réalisées pour les antidépresseurs contribuera à optimiser l'analyse pharmaceutique des prescriptions. L'observance d'un traitement au long cours reste particulièrement difficile à obtenir. C'est par l'éducation thérapeutique que le patient deviendra réellement acteur de son traitement. C'est là que le pharmacien a un rôle à jouer en organisant des ateliers du médicament. Ces ateliers peuvent aussi être étendus à d'autres classes particulièrement à risque chez le sujet âgé par exemple les antivitamines K.

ANNEXES

Annexe 1 : Traitements privilégies en fonction des formes cliniques [4]

Forme		Descriptif	Traitement privilégié
Typique		Perte d'intérêt pour les activités habituelles, perte de la capacité à éprouver du plaisir	ISRS (seropram 1cpr le matin ou floxyfral 1 cpr le soir…) ou IMAO A (moclobemide) ou un IRSN
Mélancolique		Pouvant appartenir à une maladie maniaco-dépressive	Hospitalisation +/- ECT (risque suicidaire +++)
Masquée (symptômes plutôt physiques que psychologiques)	Masque somatique	symptômes somatiques (troubles gastro-intestinaux, douleurs …) + déni des sentiments de dépression et une absence de tristesse.	
	Masque Hypocondriaque	Symptômes somatiques + anxiété, revendicateur (demandeur d'examens + traitement), polarisé sur lui-même. Une dérive en forme délirante est possibles surtout chez les patients hospitalisés.	ECT + psychothérapie sur l'image du corps AD souvent moins efficaces
	Masque délirant	Sentiment de préjudices, de persécution et parfois de jalousie +/- hallucinatoires auditifs ou visuels ceci sans ATCD de pathologie psychiatrique	AD + antipsychotique à faible dose Délai d'efficacité plus long et que le soutien psychothérapeutique doit respecter une disparition incomplète du délire
	Masque Hostile	Attitude agressive et émotionnellement faible	ISRS car action anti-impulsive
	Masque anxieux	des accès d'angoisse inexpliqués + inquiétude permanente parfois reliée à des faits anodins + une grande appréhension et une impossibilité à se détendre, il ne veut plus sortir, une dépendance grandissante vis-à-vis de l'entourage s'installe. Pas ATCD anxieux et un événement déclenchant est fréquent	IMAO A comme la moclamine 3 à 4 cpr par jour si composante phobique
	Masque démentiel	Désorientation, absence de mémorisation, difficulté de concentration… Agitation ou mutisme	ISRS Après la rémission le traitement doit être poursuivi à la même posologie indéfiniment tant le risque de développer une vraie démence est élevé
	Masque conatif	La conation est l'impulsion déterminant à acte, un effort quelconque. Ce trouble est centré sur la démotivation)	Moclamine ou par une faible dose de solian (25 à 50 mg/j) pour obtenir une action stimulante
Dépression secondaire		Dépression secondaire (ex dépression vaérébro-vasculaire) Patients apathiques, ils ont plus de difficultés dans la vie quotidienne à faire les choses que les autres types de dépression.	Les traitements AD ne sont pas ou peu efficaces dans cette situation Le recours à l'ECT est parfois nécessaire

Annexe 2 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV [6]

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

1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).
2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)
3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).
8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).
9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

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

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

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

Annexe 3 : Différences pharmacologiques entre plusieurs antidépresseurs et classification en fonction de leur effet clinique [24-10]

Médicament	Effet sédatif	Effet anti-muscarinique	Blocage de la recapture : Sérotonine	Norépinéphrine	Dopamine
Amitriptyline	+++	+++	+++	++	0
Amoxapine	++	++	+	++	+
Bupropion	0	0	+,0	+,0	+
Citalopram, escitalopram	0	0	+++	0	0
Clomipramine	+++	++	+++	+++	0
Désipramine	+	+	0	+++	0
Doxépine	+++	+++	++	+	0
Fluoxétine	+	+	+++	0,+	0,+
Fluvoxamine	0	0	+++	0	0
Imipramine	++	++	+++	++	0
Maprotiline	++	++	0	+++	0
Mirtazapine[2]	+++	0	0	0	0
Néfazodone	++	+++	+,0	0	0
Nortriptyline	++	++	+++	++	0
Paroxétine	+	0	+++	0	0
Protriptyline	0	++	?	+++	?
Sertraline	+	0	+++	0	0
Trazodone	+++	0	++	0	0
Venlafaxine	0	0	+++	++	0,+

[1]0 = Non ; + = léger ; ++ = modéré ; +++ = fort ; ? = incertain.
[2]Antagonisme significatif de l'adrénocepteur α_2.

Le désaccord des spécialistes sur le classement de ces molécules rend l'interprétation de leurs résultats particulièrement difficile. Pour exemples :

- la clomipramine classée comme antidépresseur intermédiaire (dans le deuxième tableau) [10] alors que Katzung (tableau su haut) [24] la décrit comme ayant un fort effet sédatif

- l'imipramine classée dans les antidépresseurs psychotoniques alors que Katzung la décrit comme ayant un effet sédatif modéré

- la mirtazapine est classée dans les antidépresseurs intermédiaires alors que Katzung la décrit comme ayant un fort effet sédatif

Classes cliniques	Classes biochimiques	Noms de commercialisation	DCI
antidépresseurs psychotoniques	IMAO	*Moclamine*	moclobémide
		Marsilid	iproniazide
		Humoryl	toloxatone
	tricycliques	*Pertofran*	désipramine
		Tofranil	imipramine
	noradrénergiques et dopaminergiques	*Vivalan*	viloxazine
antidépresseurs intermédiaires	tricycliques	*Anafranil*	clomipramine
		Prothiaden	dosulépine
	sérotoninergiques	*Stablon*	tianeptine
		Déroxat	paroxétine
		Floxyfral	fluvoxamine
		Prozac	fluoxétine
		Séropram	citalopram
		Zoloft	sertraline
	sérotoninergiques et noradrénergiques	*Ixel*	milnacipran
		Effexor	venlafaxine
		Norset	mirtazapine
antidépresseurs sédatifs	tricycliques	*Elavil, Laroxyl*	amitriptyline
		Quitaxon	doxépine
		Surmontil	trimipramine
		Défanyl	amoxapine
	tétracycliques	*Athymil*	miansérine
		Ludiomil	maprotiline

Annexe 4 : Questionnaire (1/5)

Pharmacie Hôpital St Jacques – CHU Nantes

QUESTIONNAIRE : DEPRESSION DU SUJET AGE

☐ 6074 ☐ 6075 ☐ 6076	Date de remplissage du questionnaire : __/__/2007	Etiquette Patient	Poids : Créatininémie : Cl creat cockroft:

1/ Historique patient:

Situation familiale
1 ☐ marié(e)
2 ☐ divorcé(e)
3 ☐ célibataire
4 ☐ veuf/veuve depuis _____ mois/années

Domiciliation habituelle:
5 ☐ Institution 6 ☐ Domicile privé
7 ☐ campagne 8 ☐ ville

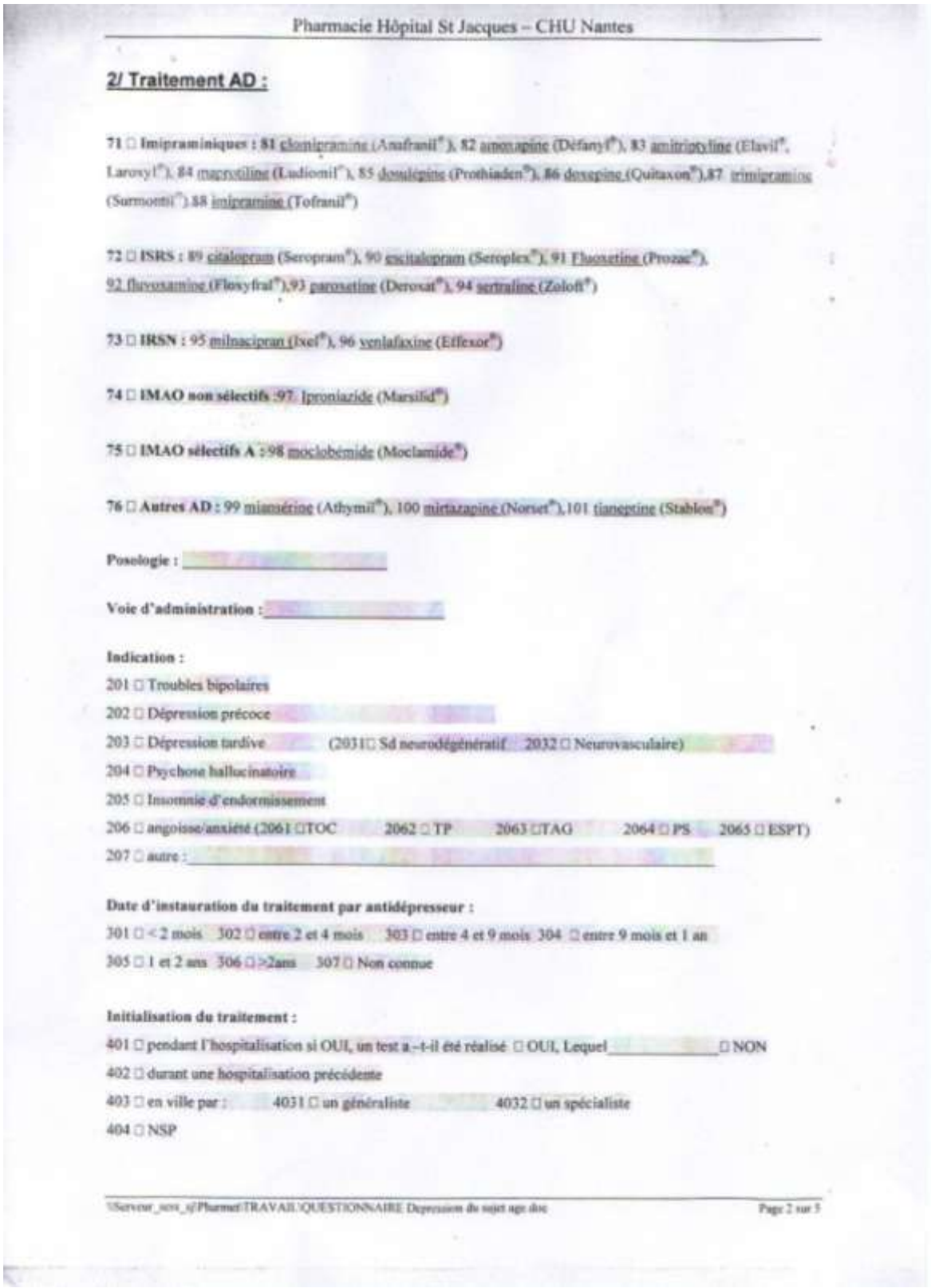
Profession exercée : _____
Niveau étude: _____

ATCD (les + importants) :
_____
_____
_____

Comorbidité(s) :
9 ☐ Alzheimer et maladies apparentées
10 ☐ Parkinson
11 ☐ ATCD AVC
12 ☐ Pathologie cardio-vasculaire
13 ☐ Cancer
14 ☐ Arthrose invalidante
15 ☐ Dysthyroïdie
16 ☐ Endocrinopathie
17 ☐ Diabète
18 ☐ Maladie de système (HORTON, PR...)
19 ☐ ATCD psychiatriques
20 ☐ BPCO
21 ☐ Autres : _____

ATCD familiaux de dépression : 22 ☐ OUI 23 ☐ NON 24 ☐ NON Renseigné
Si oui, degré de relation avec le patient : _____ TS ☐ OUI ☐ NON Comment ? _____
ATCD personnel DE TS : ☐ OUI ☐ NON
Si oui : Quand ? _____
Nbe de TS ? _____
Comment ? _____
ALCOOLISME : 30 ☐ OUI 31 ☐ NON
32 Autre conduite addictive : _____
DENUTRITION : 41 ☐ OUI 42 ☐ NON Quel test utilisé ? _____
Motif de l'hospitalisation (voir synthèse entrée): _____

Questionnaire (2/5)



Pharmacie Hôpital St Jacques – CHU Nantes

2/ Traitement AD :

71 □ **Imipraminiques :** 81 clomipramine (Anafranil®), 82 amoxapine (Défanyl®), 83 amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), 84 maprotiline (Ludiomil®), 85 dosulépine (Prothiaden®), 86 doxepine (Quitaxon®),87 trimipramine (Surmontil®),88 imipramine (Tofranil®)

72 □ **ISRS :** 89 citalopram (Seropram®), 90 escitalopram (Seroplex®), 91 Fluoxetine (Prozac®), 92 fluvoxamine (Floxyfral®),93 paroxetine (Deroxat®), 94 sertraline (Zoloft®)

73 □ **IRSN :** 95 milnacipran (Ixel®), 96 venlafaxine (Effexor®)

74 □ **IMAO non sélectifs** :97 Iproniazide (Marsilid®)

75 □ **IMAO sélectifs A :**98 moclobémide (Moclamide®)

76 □ **Autres AD :** 99 miansérine (Athymil®), 100 mirtazapine (Norset®),101 tianeptine (Stablon®)

Posologie : _____

Voie d'administration : _____

Indication :

201 □ Troubles bipolaires

202 □ Dépression précoce

203 □ Dépression tardive (2031□ Sd neurodégénératif 2032 □ Neurovasculaire)

204 □ Psychose hallucinatoire

205 □ Insomnie d'endormissement

206 □ angoisse/anxiété (2061 □TOC 2062 □ TP 2063 □TAG 2064 □ PS 2065 □ ESPT)

207 □ autre : _____

Date d'instauration du traitement par antidépresseur :

301 □ < 2 mois 302 □ entre 2 et 4 mois 303 □ entre 4 et 9 mois 304 □ entre 9 mois et 1 an

305 □ 1 et 2 ans 306 □ >2ans 307 □ Non connue

Initialisation du traitement :

401 □ pendant l'hospitalisation si OUI, un test a-t-il été réalisé □ OUI, Lequel _____ □ NON

402 □ durant une hospitalisation précédente

403 □ en ville par : 4031 □ un généraliste 4032 □ un spécialiste

404 □ NSP

\\Serveur_nom_s\Pharmet\TRAVAIL\QUESTIONNAIRE Depression du sujet age.doc Page 2 sur 5

Questionnaire (3/5)

Pharmacie Hôpital St Jacques – CHU Nantes

Effets Indésirables Médicamenteux (EIM):

Classe	Effet(s) indésirable(s) observé(s)	Constaté(es) après le début du traitement Jours /mois	Régressifs spontanément OUI	NON	Si NON régressif spontanément Traitement instauré ou conduite tenue
ISRS	Constipation				
	Nausées				
	Céphalées				
	Sd sérotoninergique				
	Akathisie, dystonies, signes extra-pyramidaux				
	Hyponatrémie *				
	Confusion mentale				
	Autres :				
IRSN	Nausées				
	Si venlafaxine : renforcer la surveillance HTA				
	Dysurie				
	Autres :				
Imipraminique	Tbles mnésiques , confusion mentale				
	Constipation				
	Tbles de l'accomodation				
	Sédation				
	Prise de poids + _____kg en_____mois				
	Hypotension orthostatique				
	Sueur, bouffées de chaleur				
	Tremblements digitaux				
	Sécheresse buccale				
	Autres				
IMAO sélectifs A	Dépendance psychique liée aux effets stimulants et euphorisants				
	Autres				
Autres AD	Miansérine : Agranulocytose				
	Si mirtazapine : Agranulocytose				
	Autres				

* Un dosage mensuel de la natrémie doit être réalisé au départ puis tous les trimestres en l'absence de problème

Questionnaire (4/5)

3 / Traitement(s) associé(s) :

NOM	Dosage	Posologie				Classe ATC
		m	m	s	n	

Nombre de médicaments pris par jour :

Interaction : ☐ **OUI** ☐ **NON**

Si, oui :

Niveau d'interaction selon thériaque :

☐ CONTRE-INDICATION ☐ MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

la ou lesquel(les) si CI :_____

_____

si historique médicamenteux concernant les AD, mentionner un éventuel changement et sa cause :_____

_____

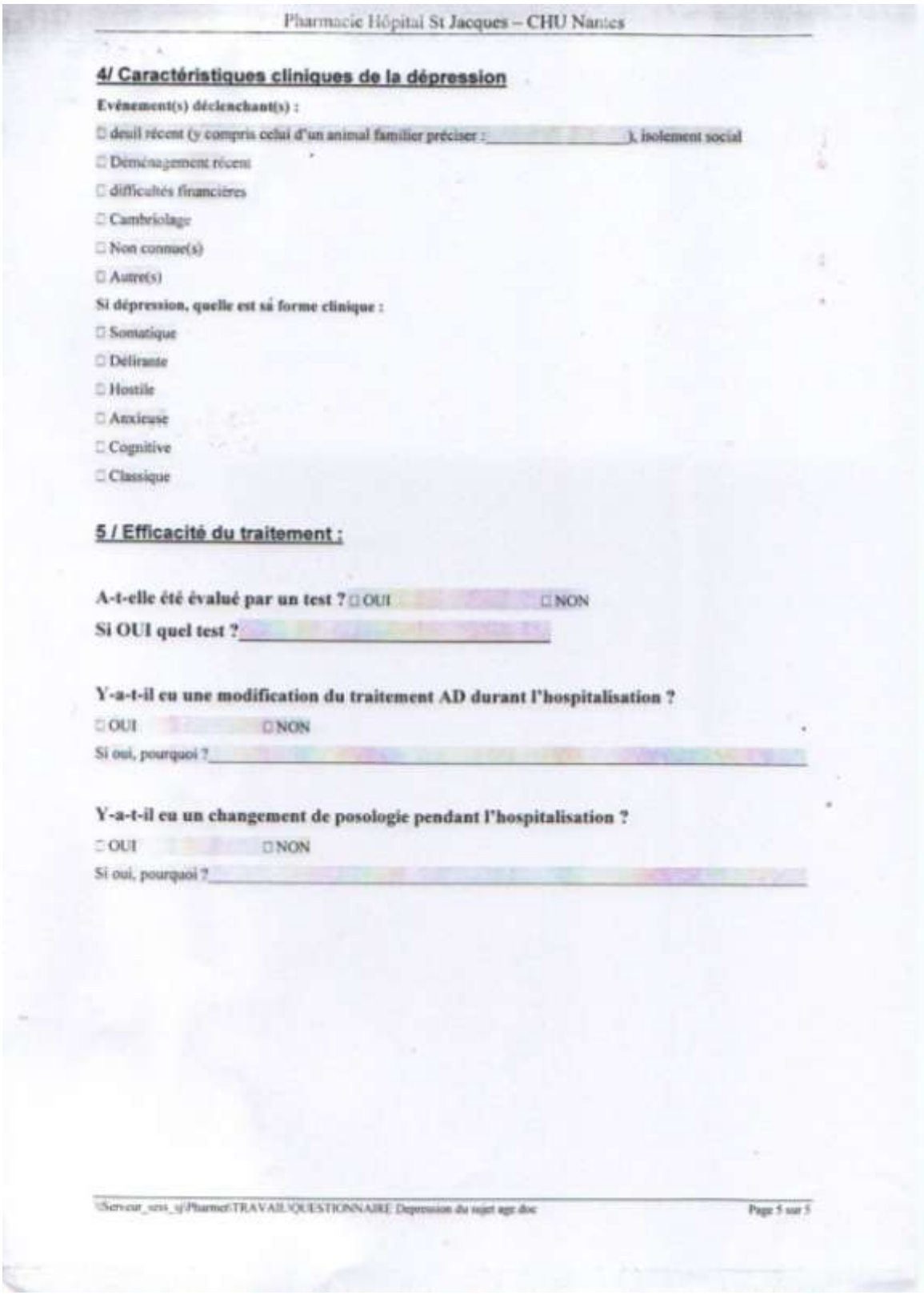
Prise en charge psychothérapeutique : ☐ **OUI** ☐ **NON**

Photothérapie : ☐ **OUI** ☐ **NON**

Electroconvulsivothérapie (ECT) : ☐ **OUI** ☐ **NON Qd ?**_____ **Nbe de séances :**_____

Si oui, Quand ?_____ Nbe de séances :_____

Questionnaire (5/5)



Pharmacie Hôpital St Jacques – CHU Nantes

4/ Caractéristiques cliniques de la dépression

Evénement(s) déclenchant(s) :

☐ deuil récent (y compris celui d'un animal familier préciser :_____), isolement social

☐ Déménagement récent

☐ difficultés financières

☐ Cambriolage

☐ Non connue(s)

☐ Autre(s)

Si dépression, quelle est sa forme clinique :

☐ Somatique

☐ Délirante

☐ Hostile

☐ Anxieuse

☐ Cognitive

☐ Classique

5 / Efficacité du traitement :

A-t-elle été évalué par un test ? ☐ OUI ☐ NON

Si OUI quel test ?_____

Y-a-t-il eu une modification du traitement AD durant l'hospitalisation ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, pourquoi ?_____

Y-a-t-il eu un changement de posologie pendant l'hospitalisation ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, pourquoi ?_____

\\Serveur_sess_sj\Pharmef\TRAVAIL\QUESTIONNAIRE Depression du sujet age.doc Page 5 sur 5

Annexe 5 : Fiche de rappel des précautions à prendre en cas de traitement par un IMAO [6]

I.M.A.O.

Monsieur ou Madame **est traité(e) par**

Précautions à prendre durant un traitement par IMAO :

ALIMENTS INTERDITS :

- Tous les fromages et les aliments contenant du fromage (pizza, fondue, etc...). Les fromages frais de campagne, les fromages blancs et les petits suisses ne présentent aucun danger s'ils sont consommés en quantité modérée ;
- Tous les aliments fermentés ou vieillis (corned-beef, salami, saucisses fermentées ou pimentées, harengs en saumure) ;
- Viande fumée ;
- Foie (poulet, bœuf ou porc) ;
- Gros haricots en cosse ; fèves ;
- Extraits de viande, de levure (le pain est sans danger) ;
- Fruits gâtés ou trop mûrs (banane, ananas, avocats) ; les fruits frais sont sans danger.
- Poissons macérés dans du vinaigre ;
- Framboises.

BOISSONS A EVITER :

- Vins rouges, liqueurs, vermouth, cognac, toutes les bières ;
- Autres boissons alcoolisées en quantité modérée (gin, vodka, whisky).

AVEC PRUDENCE :

Chocolat, anchois, caviar, coca-cola, figues, raisin, dattes, choucroute, champignons, betteraves, rhubarbe, curry, lait caillé, worcester sauce, sauce soja, réglisse, escargots et yaourts.

MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES :

Sympathomimétiques et amines vasopressives (attention aux gouttes nasales), anesthésiques locaux et généraux (dérivés de la procaïne et de la lidocaïne), analgésiques centraux naturels ou de synthèse, hypotenseurs (réserpiniques, bêta-bloquants), amphétamines et anorexigènes, barbituriques.

En règle générale, ne prendre AUCUN AUTRE MEDICAMENT que ceux prescrits. Informez votre médecin traitant (et éventuellement votre dentiste) et montrez-lui cette fiche.

Annexe 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs [6]

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Elimination rénale	1/2 vie élimination (h)	Nombre de prises/j	Précaution Foie	Précaution Rein
Imipraminiques	Clomipramine	PO IM, IVL	35-65% x 2	2 à 8 h	98%	oui	oui	70%	21	1	oui	oui
	Amoxapine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	8-30	3	oui	oui
	Amitriptyline	PO IM, IVL	25-50% x 2	2 à 8 h	90%	oui	oui	80%	22-40	1	oui	oui
	Maprotiline	PO	45-95%	2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	45	1	oui	oui
	Dosulépine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	oui	30	1	oui	oui
	Doxépine	PO IM,IVL		2 à 8 h	90%	oui	non	60%	10	2	oui	oui
	Trimipramine	PO	30-50%	2 à 8 h	95%	oui	oui	oui	24	1	oui	oui
	Imipramine	PO	25-50%	2 à 8 h	85%	oui	oui	80%	9-20	1	oui	oui
ISRS	Citalopram	PO IVL	80% 100%	2 à 4 h	< 80%	non	oui	15%	33	1	oui	oui
	Escitalopram	PO	80%	4 h	80%	non	oui	majoritaire	30	1	oui	oui
	Fluoxétine	PO		6 à 8h	95%	oui	oui	60%	4 à 6 j	1	oui	oui
	Fluvoxamine	PO	53%	3 à 8 h	80%	oui	non	90%	17-22	1 à 3	oui	oui
	Paroxétine	PO		2 à 8 h	95%	oui	non	70%	24	1	oui	oui
	Sertraline	PO		5 à 8 h	98%	oui	non	50%	26	1	oui	non
IRSN	Milnacipran	PO	85%	2 h	13%	non	non	90%	8	2	non	oui
	Venlafaxine	PO		2,4 h	30%	oui	oui	95%	5	2 à 3	oui	oui
	Venlafaxine LP	PO		6 h	30%	oui	oui	95%	15	1	oui	oui
	Duloxétine	PO	32-80%	6 à 10 h	96%	oui	non	oui	8-17	1	oui	oui
IMAO	Moclobémide	PO	80%	1 h	50%	oui	oui	95%	2-4	2-3	oui	non
« Autres antidépresseurs »	Miansérine	PO	30%	2-3 h	90%	non	non	70%	17	1-3	non	non
	Mirtazapine	PO	50%	2 h	85%	non	oui	oui	20 à 40	1-2	oui	oui
	Tianeptine	PO	95%	1 h	94%	oui	non	95%	2 h 30	3	non	oui

Annexe 7 : Associations médicamenteuses contre-indiquées [6]

ANTIDEPRESSEURS	ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES
IMAOs	
IMAOs non sélectifs	Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline* Antidépresseurs sérotoninergiques mixtes : clomipramine, imipramine, amitriptyline* Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques : milnacipran, venlafaxine* Dextrométhorphane Guanéthidine (voie IV) Péthidine, tramadol* Réserpine Sibutramine* Sympathomimétiques alpha : fénoxazoline, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phénylléphrine, prednazoline, syncéphrine, tétryzoline, tymazoline (voies orale et locale) Sympathomimétiques indirects : amphétamines et dérivés : anorexigènes, psychostimulants (méthylphénidate), éphédrine et apparentés (phénylpropanolamine, phénylléphrine, pseudoéphédrine) Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
IMAOs sélectifs	Bupropion Dextrométorphane* Péthidine, tramadol* Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
IMIPRAMINIQUES	
Imipraminiques noradrénergiques	Sultopride (neuroleptique benzamide)
Imipraminiques mixtes	IMAOs non sélectif*
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	IMAO non sélectif (iproniazide)*
Fluoxétine/paroxétine	Métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque)
AUTRES	
Tianeptine	IMAO non sélectif (iproniazide)*

* risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

Annexe 8 : GDS à 30 items [15]

Nom : ..... **Date :** .....

Instructions : Encerclez la réponse exprimant le mieux comment vous vous sentiez au cours de la semaine passée.

1. Êtes-vous fondamentalement satisfait(e) de la vie que vous menez ?	oui	non
2. Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?	oui	non
3. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?	oui	non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
5. Êtes-vous optimiste quand vous pensez à l'avenir ?	oui	non
6. Êtes-vous préoccupé(e) par des pensées dont vous n'arrivez pas à vous défaire ?	oui	non
7. Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?	oui	non
8. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?	oui	non
9. Êtes-vous heureux/heureuse la plupart du temps ?	oui	non
10. Eprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?	oui	non
11. Vous arrive t-il souvent de ne pas tenir en place, de vous impatienter ?	oui	non
12. Préférez-vous rester chez vous au lieu de sortir pour faire de nouvelles activités ?	oui	non
13. Êtes-vous souvent inquiet(e) au sujet de l'avenir ?	oui	non
14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?	oui	non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?	oui	non
16. Vous sentez-vous souvent triste et déprimé(e) ?	oui	non
17. Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?	oui	non
18. Le passé vous préoccupe-t-il beaucoup ?	oui	non
19. Trouvez-vous la vie très excitante ?	oui	non
20. Avez-vous de la difficulté à entreprendre de nouveaux projets ?	oui	non
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non
22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non
23. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?	oui	non
24. Vous mettez-vous souvent en colère pour des riens ?	oui	non
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	oui	non
26. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?	oui	non
27. Êtes-vous heureux/heureuse de vous lever le matin ?	oui	non
28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales ?	oui	non
29. Prenez-vous facilement des décisions ?	oui	non
30. Vos pensées sont-elles aussi claires que par le passé ?	oui	non

Score : :I__I__I /30

Compter 1 si la réponse est non aux questions 1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30 et oui aux autres.

* Tous droits réservés en totalité ou en partie. Traduction de Bourque, Blanchard L. *Rev Can Vieil* 1990; 9: 348-55. Yesavage JA et al. Geriatric depression screening scale. *J Psych Res* 1983; 17: 37-49.

Annexe 9 : GDS à 15 items et le mini GDS à 4 items [15]

1. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	oui	non
2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	oui	non
3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui	non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
5. Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	oui	non
6. Avez-vous peur que quelque chose de mauvais vous arrive ?	oui	non
7. Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	oui	non
8. Avez-vous le sentiment d'être désormais faible ?	oui	non
9. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que de sortir ?	oui	non
10. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	oui	non
11. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	oui	non
12. Vous sentez-vous une personne sans valeur actuellement ?	oui	non
13. Avez-vous beaucoup d'énergie ?	oui	non
14. Pensez-vous que votre situation actuelle est désespérée ?	oui	non
15. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre ?	oui	non

Score : I__I__I /15

Compter 1 si la réponse est non aux questions : 1, 5, 7, 11, 13, et oui aux autres.

Fiche de passation

● Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	oui	non
● Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui	non
● Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?	oui	non
● Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non

Cotation

A la question ● : oui = 1, non = 0
A la question ● : oui = 1, non = 0
A la question ● : oui = 0, non = 1
A la question ● : oui = 1, non = 0

Annexe 10 : Echelle de Cornell [15]

Nom du patient : **Nom de l'aidant consulté :**

Il faut coter chaque item et en faire l'addition selon le score suivant :
a = impossible à évaluer - 0 = absent - 1 = modéré ou intermittent - 2 = sévère.

A. Symptômes relatifs à l'humeur				
1. Anxiété, expression anxieuse, ruminations, soucis	a	0	1	2
2. Tristesse, expression triste, voix triste, larmoiement	a	0	1	2
3. Absence de réaction aux événements agréables	a	0	1	2
4. Irritabilité, facilement contrarié, humeur changeante	a	0	1	2
B. Troubles du comportement				
5. Agitation, ne peut rester en place, se tortille, s'arrache les cheveux	a	0	1	2
6. Ralentissement, lenteur des mouvements, du débit verbal, des réactions	a	0	1	2
7. Nombreuses plaintes somatiques (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs)	a	0	1	2
8. Perte d'intérêt, moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si le changement est survenu brusquement, il y a moins d'un mois)	a	0	1	2
C. Symptômes somatiques				
9. Perte d'appétit, mange moins que d'habitude	a	0	1	2
10. Perte de poids, (coter 2 si elle est supérieure à 2,5 kg en 1 mois)	a	0	1	2
11. Manque d'énergie, se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si le changement est survenu brusquement, c'est-à-dire il y a moins d'un mois)	a	0	1	2
D. Fonctions cycliques				
12. Variations de l'humeur dans la journée, symptômes plus marqués le matin	a	0	1	2
13. Difficultés d'endormissement, plus tard que d'habitude	a	0	1	2
14. Réveils nocturnes fréquents	a	0	1	2
15. Réveil matinal précoce, plus tôt que d'habitude	a	0	1	2
E. Troubles idéatoires				
16. Suicide, pense que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, souhaite mourir	a	0	1	2
17. Auto-dépréciation, s'adresse des reproches à lui-même, peu d'estime de soi, sentiment d'échec	a	0	1	2
18. Pessimisme, anticipation du pire	a	0	1	2
19. Idées délirantes congruentes à l'humeur, idées délirantes de pauvreté, de maladie ou de perte	a	0	1	2

TOTAL : I__I__I sur 38 Nombre de a : .....

Annexe 11 : Echelle NPI [15]

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ? »

NON : Passez à la case suivante
OUI : Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

● Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente pleure facilement ou sanglote, ce qui semblerait indiquer qu'il/elle est triste ?	oui	non
● Le patient/la patiente dit-il/elle ou fait-il/elle des choses indiquant qu'il/elle est triste ou qu'il/elle n'a pas le moral ?	oui	non
● Le patient/la patiente se rabaisse-t-il/elle ou dit-il/elle qu'il/elle a l'impression d'être un(e) raté(e) ?	oui	non
● Le patient/la patiente dit-il/elle qu'il/elle est quelqu'un de mauvais ou qu'il/elle mérite d'être puni(e) ?	oui	non
● Le patient/la patiente semble-t-il/elle très découragé(e) ou dit-il/elle qu'il/elle n'a pas d'avenir ?	oui	non
● Le patient/la patiente dit-il/elle être un fardeau pour sa famille ou que sa famille serait bien mieux sans lui/elle ?	oui	non
● Le patient/la patiente exprime t-il/elle son désir mourir ou parle t-il/elle de se suicider ?	oui	non
● Le patient/la patiente montre t-il/elle d'autres signes de dépression ou de tristesse ?	oui	non

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état dépressif.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelques fois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est ... »

Léger : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou en le/la rassurant.	1
Moyen : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente ; les symptômes dépressifs sont exprimés spontanément par le patient/la patiente et sont difficiles à soulager.	2
Important : l'état dépressif est très éprouvant et représente une source majeure de souffrance pour le patient/la patiente.	3

RETENTISSEMENT

A quel point ce comportement est-il perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout	0	**Légèrement**	2	**Sévèrement**	4
Minimum	1	**Modérément**	3	**Très sévèrement, extrêmement**	5

Annexe 12 : Fiche individuelle récapitulative NPI [15]

Annexe 7 - Fiche individuelle récapitulative « Inventaire neuro-psychiatrique (NPI) »

ITEMS	OUI NON NA	Questions complémentaires *Entourez les numéros si réponse OUI*	Fréquence *Entourez le score*	Gravité *Entourez le score*	Score total *Fréquence x gravité*	Retentissement *Entourez le score*
Idées délirantes		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Hallucinations		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Agitation / Agressivité		1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Dépression / Dysphorie		1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Anxiété		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur / Euphorie		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Apathie / Indifférence		1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Désinhibition		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Irritabilité / Instabilité de l'humeur		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant		1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Sommeil		1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Appétit / Troubles de l'appétit		1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5

NA = non applicable.

Fréquence	Gravité	Retentissement
1- Quelquefois	1- Légère	0- Pas du tout
2- Assez souvent	2- Moyenne	1- Minimum
3- Fréquemment	3- Importante	2- Légèrement
4- Très fréquemment		3- Modérement
		4- Important
		5- Très sévèrement, extrêmement

Annexe 13 : Choix d'un antidépresseur en présence de conditions particulières [7]

Condition	Antidépresseurs recommandés	Antidépresseurs à éviter
Anorexie	Antidépresseurs tricycliques (amines secondaires, mirtazapine)	ISRS
Anxiété	ISRS, néfazodone	Bupropion
Apathie	Désipramine, venlafaxine, bupropion, méthylphénidate	ISRS (avec propriétés sédatives), néfazodone
Arythmie, post-infarctus, hypotension orthostatique	ISRS, venlafaxine, bupropion	Antidépresseurs tricycliques, moclobémide, néfazodone
Constipation	ISRS, venlafaxine	Antidépresseurs tricycliques
Convulsions	ISRS, venlafaxine	Bupropion, maprotiline, antidépresseurs tricycliques
Démence	ISRS, venlafaxine, bupropion, moclobémide, mirtazapine	Antidépresseurs tricycliques
Diabète	ISRS, venlafaxine, moclobémide, mirtazapine	Antidépresseurs tricycliques
Diarrhée	Antidépresseurs tricycliques (amines secondaires)	ISRS
Dysfonction sexuelle	Néfazodone, bupropion, moclobémide	Antidépresseurs tricycliques, ISRS, venlafaxine, IMAO
Glaucome, hyperplasie bénigne de la prostate	ISRS, venlafaxine, bupropion, moclobémide, mirtazapine	Antidépresseurs tricycliques
Hypertension	ISRS, mirtazapine	Venlafaxine (à des doses de plus de 200 mg par jour)
Maladie de Parkinson	Venlafaxine, antidépresseurs tricycliques (amines secondaires)	ISRS

Annexe 14 : Evaluation de l'innocuité des antidépresseurs [7]

Évaluation	Éléments d'évaluation	Interventions	Suivi particulier
Effets anticholinergiques périphériques	Apparition de selles dures	Mesures non pharmacologiques. Introduire un laxatif.	Chaque semaine, en début de traitement. Après une augmentation de la dose. Cesser en présence d'effets indésirables nuisant à la qualité de vie du patient.
	Sécheresse buccale	Suggérer salive artificielle, bonbons non sucrés, glaçons, bonne hydratation.	
	Difficulté à uriner	Arrêt si rétention urinaire.	
	Yeux secs	Larmes artificielles.	
Effets sur le système nerveux central	Confusion, hallucinations, oubli. Demander au patient la date, l'endroit où il se trouve, quelles activités il a effectuées au cours de la journée.	Cesser le médicament et remplacer par un médicament d'une autre classe.	Chaque semaine, en début de traitement. Après une augmentation de la dose. Cesser en présence d'effets indésirables nuisant à la qualité de vie du patient.
	Sédation importante durant la journée Vérifier si présence de chutes	Tolérance en début de traitement. Administrer la dose au coucher. Cesser si sédation importante.	
	Insomnie	Administrer le matin.	
	Maux de tête	Suggérer de l'acétaminophène.	
	Tremblements, rigidité, bradykinésie	Cesser le médicament et le remplacer par un médicament d'une autre classe.	
Effets sur le système gastro-intestinal	Nausées, vomissements	Administrer au coucher. Administrer avec les repas.	Chaque semaine, en début de traitement. Après une augmentation de la dose.
	Diarrhée	Si risque de déshydratation, cesser.	
Effets sur le système cardiovasculaire	Augmentation de la tension artérielle à plus de 140/90	Prendre la tension artérielle à chaque semaine. Cesser si tension artérielle supérieure à 140/90 ou traiter l'hypertension.	Dans les premières semaines après l'introduction du médicament et après une augmentation de la dose.
	Hypotension orthostatique	Enseignement de mesures préventives contre les chutes.	Cesser en présence d'effets indésirables nuisant à la qualité de vie.
Autres	Gain de poids	Peser le patient chaque semaine. Surveiller la diète. Si gain de poids important (> 4 kg), changer de classe d'antidépresseurs.	En début de traitement. Après une augmentation de la dose.
	Perte de poids	Peser le patient à chaque semaine. Si perte de poids importante, changer de classe de médicaments.	

Annexe 15: Références Médicales Opposables 1997 [26]

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique;
- ou un hypnotique;
- ou un thymo-régulateur;
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.
2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
3. Il n'y a pas lieu de poursuivre, sans le réévaluer, un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète (*) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.
(*) Rémission complète = période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptomatique.

Attention la remarque 3 ne s'applique pas aux sujets âgés. Selon les recommandations de l'Afssaps d'octobre 2006 [6] : « Au total, la phase d'attaque du traitement doit être d'au moins 6 semaines et la phase de continuation d'au moins 12 mois. La question de l'intérêt de la phase de maintenance est de première intention chez la personne âgée tant la dépression à cet âge s'accompagne d'un taux élevé de récidives et se complique d'un handicap fonctionnel et de suicide. »

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Données de la cohorte PAQUID (Personnes Âgées QUID). [Réf. du 15/05/2007] ; disponible sur Internet : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/paquid/FR-PAQUID-Accueil.htm

[2]. Fremon P. Dépression et sujet âgé. Cours DU gériatrie, paris V [Réf. du 08/05/2007] ; disponible sur Internet : http://www.gerosante.fr/IMG/pdf/fremont.pdf

[3]. Fremont P, Belmin J. Dépression du sujet âgé. Lundbeck 360° psychiatrie.

[4]. Clement JP, Darthout N, Nubukpo P. Guide pratique de psychogériatrie. Masson 2006; 2ème édition.

[5]. Dossier du CNHIM. Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Evaluation clinique. Evaluation pharmaco-économique. CNHIM 2002 ; XIII, 4.

[6]. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte (argumentaire). 2006 [Réf. du 15/12/2006] ; disponible sur Internet : http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/rbp/indrbp.htm

[7]. Mallet L, Grelier L, Guimond J, Barbeau G. Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie. Les Presses de l'université Laval 2004.

[8]. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Flammarion 2002.

[9]. Olie J-P, Poirier M-F, Lôo H. Les maladies dépressives. Flammarion 2003 ; 2ème édition.

[10]. Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpé L. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson 2002 ; 2ème édition : 800-22.

[11]. Thomas Ph, Hazif-Thomas C. Dépression, présentation clinique et diagnostic chez la personne âgée. Revue de Gériatrie 2003 ; 28: 247-58

[12]. La recherche, bulletin de la fédération française de psychiatrie, les classifications, n°24, 2000. [Réf. du 13/05/07] ; disponible sur Internet : http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/Recherche/PLR/PLR24/PLR24.html

[13]. Thomas P, Hazif-Thomas C. Traité de psychogériatrie. Med-line 2005 ; 1 :179-86

[14]. Hazif-Thomas C, Bouché C, Thomas P. Spécificités de la dépression du sujet âgé Symposium Biocodex, Limoges le 16 Septembre 2004 XIIème Congrès international de Psychogériatrie. Revue de Gériatrie 2004 ; 29 : 751-56

[15]. Lacoste L, Trivalle C. Echelles d'évaluation de la dépression en consultation gérontologique. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie 2005 ; 5 : 44-51

[16]. PRID (Programme de recherche et d'information sur la dépression). Les dépressions du sujet âgé. Masson 1996.

[17]. Olie JP, Elomari F, Spadone C, Lepine JP. Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. Encéphale 2002 ; 28 : 411-17

[18]. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. [Réf. du 04/06/2007] ; disponible sur Internet :
http://www.insee.fr/fr/ppp/ir/accueil.asp?page=projpop0550/cad/cadrage.htm

[19]. DRASS des pays de Loire. Plan régional de Santé publique des Pays de la loire, Diagnostic régional 2004.

[20]. DRESS (Direction de la Recherche des études de l'évaluation et des statistiques). Suicides et tentatives de suicide en France. Etudes et résultats 2006 : 488

[21]. La revue prescrire. France : une hausse préoccupante du suicide des personnes âgées. 2005 ; N°260 : 301-02

[22]. Maniere D. Les psychotropes en gériatrie. Revue de Gériatrie 1998; 23: 325-34

[23]. Gonthier. R. Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel. Revue de Gériatrie 2000; 25: 135-38

[24]. Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin 2006; 9ème édition.

[25]. Senon JL. Cours sur les antidépresseurs. Faculté de médecine de Poitiers 2002-2003.

[26]. Banque de données gratuite sur le médicament. [Réf. du 28/05/2007]; disponible sur Internet : http://www.theriaque.org/

[27]. Cahier formation. La dépression de la personne âgée. Le Moniteur des Pharmacies 2005; N° 2603.

[28]. Landry Y, Gies JP. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique. Dunod 2003 : 257

[29]. Arrêt de commercialisation de la spécialité Cledial® (medifoxamine) 50 mg, comprimé. Lettre Afssaps 30/06/1999.

[30]. Retrait de la spécialité Survector® 100 mg, comprimé sécable. Lettre Afssaps 01/02/1999.

[31]. Cahier formation. Antidépresseurs 13 cas pratiques. Le Moniteur des Pharmacies 2006; N° 2641.

[32]. Bourin M, David DJ, Jolliet P, Gardier A. Mécanisme d'action des antidépresseurs et perspectives thérapeutiques. Thérapie 2002 ; 57, N°4 :385-96

[33]. Giroud JP, Mathé G, Meyniel G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française 1998 ; 2

[34]. Allain P. Les médicaments, pharmacologie. CdM éditions 2000.

[35]. Connaissance des médicaments. [Réf. du 20/06/2007]; disponible sur Internet : http://www.pharmacorama.com/

[36]. Berrebi. Diagnostics et thérapeutique : guide pratique du symptôme à la prescription. Estem 2003 ; 3ème édition.

[37]. VIDAL 2007.

[38]. Maille F., Duvoux C., Cherqui D., Radier C., Zafrani E-S., Dhumeaux D. Transplantation hépatique auxiliaire pour hépatite subfulminante à l'iproniazide: Doit-on maintenir la commercialisation de l'iproniazide en france ? Gastroentérologie clinique et biologique 1999 ; 23, N°10 : 1074-85

[39]. Remy E, Callat MP, Logeais S, Doucet J, Chassagne P. Agranulocytose aiguë réversible induite par la miansérine. Revue de Gériatrie 2005; 30 : 735-38

[40]. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Comité des vigilances des produits de santé. Bilan 2004 : principaux faits marquants des vigilances sanitaires. 2005 [Réf. du 30/06/2007]; disponible sur Internet : http://afssaps.sante.fr

[41]. Information importante de pharmacodépendance : modification du Résumé des Caractéristiques du produit Stablon®. Laboratoires Servier 16/05/2007. [Réf. du 15/06/2007]; disponible sur Internet : http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm

[42]. Meijer E. and al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004; 164: 2367-70

[43]. Perlumeter L, Perlumeter G. Guide de thérapeutique. Masson 2002 ; 3ème édition.

[44]. Pelissolo A. Bien se soigner avec les médicaments. Odile Jacob 2005.

[45]. Olié J.P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne psychiatrie. Flammarion 2000.

[46]. Malauzat D. La surveillance du traitement antidépresseur du sujet âgé. Revue de Gériatrie 1999; 24 : 523-30

[47]. Lefebvre des Noettes V, Henry O, Bodak A, Renaud O.Prévalence des syndromes dépressifs majeurs chez le sujet âgé institutionnalisé et leur prise en charge. A propos de 515 cas. Revue de Gériatrie 2002 ; 27 : 729-34

[48]. La Revue Prescrire. Pas grand-chose de neuf pour le Stablon®. 1993 ; N°130 : 321-22

[49]. DGS/GTNDO. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Fiche extraite de l'élaboration de la loi relative à la santé publique 27/03/2003. [Réf. du 20/08/2007]; Disponible sur Internet : http://www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/losp/conso_medic.pdf

[50]. La Revue Prescrire. Venlafaxine et tramadol : syndrome sérotoninergique. 2003 ; N°245 : 834

[51]. Pujol H. Liste des médicaments administrables par sonde. 1999

[52]. Réseau PIC (Pharmacien Information Communication), information et bon usage des médicaments psychotropes. [Réf. du 28/05/2007] ; disponible sur Internet : http://www.reseau-pic.com/

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la soutenance
2007

Nom – Prénoms: Laborde - Isabelle, Anne

Titre de la Thèse: Utilisation des antidépresseurs chez le sujet âgé

Résumé de la Thèse:

La dépression du sujet âgé est fréquente (la prévalence des symptômes dépressifs chez les plus de 65 ans est de l'ordre de 15%, contre 2 à 3% en fonction des études dans la population générale). Sa prise en charge est primordiale car son retentissement peut être dramatique chez des personnes fragilisées et dont l'état peut rapidement se dégrader. Le taux de suicide est également particulièrement élevé dans cette tranche de population. Malgré une forte consommation d'antidépresseurs en France, moins de 10% des patients déprimés sont susceptibles de recevoir un traitement adapté. Suite à la publication en octobre 2006 du rapport de l'Afssaps sur « le bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte » nous avons voulu faire un état des lieux de la prise en charge de cette pathologie au sein des services de Soins de Suite gériatriques du CHU de Nantes et déterminer comment le pharmacien pouvait contribuer à la bonne utilisation de ces médicaments. Grâce à l'unité de psychogériatrie et à l'implication de l'ensemble des équipes soignantes, la prise en charge de la dépression dans ces services est omniprésente. L'observance des patients reste le plus difficile à obtenir, la piste privilégiée pour faire adhérer le patient à son traitement est de le rendre acteur de celui-ci. C'est dans cette éducation thérapeutique que le pharmacien doit s'impliquer.

MOTS CLES

ANTIDEPRESSEURS, SUJETS AGES

JURY

PRESIDENT:	**M^{elle} Sylviane BILLAUDEL, Professeur de Virologie**
	Faculté de Pharmacie de Nantes
ASSESSEURS:	**M^{me} Brigitte MAULAZ, Chef de service Pharmacie**
	Hôpital St Jacques - 85 rue St Jacques 44093 NANTES CEDEX 1
	M^{me} Aline LEPELLETIER, Praticien Hospitalier Pharmacien
	Hôpital St Jacques - 85 rue St Jacques 44093 NANTES CEDEX 1
	M. Vincent OULD AOUDIA, Chef de service gériatrie
	Hôpital St Jacques - 85 rue St Jacques 44093 NANTES CEDEX 1
	M. Denis CHALEIL, Professeur de Pharmacie clinique
	Faculté de Pharmacie d'Angers
	M. Jean-christophe FREVILLE, chef de service Pharmacie
	CHD - Les Oudairies 85925 LA ROCHE SUR YON CEDEX 9

Adresse de l'auteur:

« Le clos de la jaunaie », 117 rue de la jaunaie 44230 St Sébastien sur Loire