

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2029

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

CAZABAT CHLOE

INFLUENCE DES TROUBLES ANXIODEPRESSIFS ET LEURS TRAITEMENTS SUR LA  
FRAGILITE CHEZ LA PERSONNE AGEE

Date de soutenance :  
Jeudi 16 juin 2022

Directeur de thèse : Mr GUIARD Bruno

## JURY

Président : Mr CESTAC Philippe  
1er assesseur : Mr SAINTE-MARIE Yannis  
2ème assesseur : Mr BONIN Jean  
3ème assesseur : Mr GUIARD Bruno

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury :

À mon directeur de thèse, Monsieur Bruno Guiard, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de ma thèse, merci pour votre disponibilité ainsi que vos précieux conseils.

À mon président de thèse, Monsieur Philippe Cestac, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et merci pour la qualité de vos enseignements en pharmacie clinique.

À mon assesseur, Monsieur Yannis Sainte-Marie, merci de participer à ce jury de thèse et merci pour ces années d'enseignements et d'accompagnements à la faculté de pharmacie de Toulouse.

À mon assesseur, Monsieur Jean Bonin, merci de me faire l'honneur de participer à ma soutenance de thèse. Merci de m'avoir encadrée pendant toutes ces années, merci pour votre bienveillance, vos nombreux conseils et votre disponibilité.

## À ma famille :

À mes parents, je ne pourrais jamais assez vous remercier. Merci d'être toujours présents et à l'écoute pour moi, merci de me soutenir, de m'épauler et de me conseiller au quotidien, je n'en serais pas là sans vous. Merci pour tous ces bons moments passés en famille, ces voyages, ces moments de joie, de rires et de bonheur.

À ma sœur, Camille. Merci pour cette complicité malgré notre différence d'âge et surtout merci de me supporter au quotidien ! Merci pour toutes ces sessions danses, chants, bagarres et fous rires. Je suis tellement heureuse que tu sois là, merci d'être toi.

À mes grands-parents, merci pour tous ces moments passés avec vous, depuis mon plus jeune âge jusqu'à aujourd'hui.

## À mes amis :

À mes amies du lycée : Camille, Camille, Chloé, Laurie. Merci pour cette amitié qui dure depuis de nombreuses années ! Merci pour tous ces supers souvenirs, « à toutes ces soirées qu'on n'est pas près d'oublier » et à toutes celles à venir...

À mes amies de la fac : Agathe, Gatou, Julie, Marie. Merci pour toutes ces années passées à vos côtés, grâce à vous, ces études ont été moins difficiles. Merci aussi pour tous ces voyages, ces fous rires, ces

soirées apéros potins, ces week-ends, ces vocaux interminables et j'en passe ! Merci les filles, surtout ne changez rien, vous êtes au top.

Au groupe de pharma : Aurélien, Fabien, Guillaume, Jordan, Mylan, Yoan. Merci pour tous ces bons moments, ces soirées, ces escapes games et ces week-ends ! Hâte que l'on se retrouve tous ensemble.

Pour finir, merci à toutes les équipes des pharmacies au sein desquelles j'ai eu le plaisir de faire mes stages et de travailler : Pharmacie de la Francoy à Cugnaux, Pharmacie du Fort à Frouzins, Pharmacie des Pyrénées à Muret et Pharmacie de St Simon à Toulouse.

# TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	4
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	11
Introduction .....	13
1. Problématique des troubles anxiodépressifs chez la personne âgée .....	15
1.1 Les troubles anxieux chez la personne âgée .....	15
1.1.1 Sémiologie et étiologies .....	15
1.1.2 Facteurs de risque .....	20
1.1.3 Epidémiologie.....	21
1.1.4 Diagnostic.....	21
1.2 La dépression chez la personne âgée .....	24
1.2.1 Sémiologie et étiologies .....	24
1.2.2 Facteurs de risque .....	28
1.2.3 Epidémiologie.....	29
1.2.4 Diagnostic.....	31
1.3 Anxiété et dépression comorbides .....	34
2. Traitements des troubles anxiodépressifs chez la personne âgée .....	36
2.1 Traitements des troubles anxieux .....	36
2.1.1 Prise en charge du trouble anxieux généralisé .....	38
2.1.2 Prise en charge du trouble panique.....	41
2.1.3 Prise en charge du trouble d'anxiété sociale .....	42
2.1.4 Les benzodiazépines .....	43
2.1.5 Effets indésirables des benzodiazépines .....	46
2.1.6 La buspirone .....	47
2.2 Traitements de la dépression .....	48
2.2.1 Stratégies thérapeutiques chez la personne âgée .....	48
2.2.2 La vortioxétine.....	53
2.2.3 Effets indésirables des antidépresseurs chez la personne âgée .....	57
2.2.4 Délai d'action et réévaluation du traitement antidépresseur .....	60
2.2.5 Non-réponse ou réponse partielle au traitement.....	60
2.2.6 Observance thérapeutique.....	61
2.3 Vieillesse et paramètres pharmacocinétiques des traitements anxiolytiques et antidépresseurs.....	62

2.3.1 Absorption.....	62
2.3.2 Distribution.....	62
2.3.3 Métabolisation .....	63
2.3.4 Elimination .....	63
2.3.5 Tolérance du traitement chez la personne âgée .....	63
3. Le lien avec la fragilité chez la personne âgée .....	64
3.1 La notion de fragilité chez la personne âgée .....	64
3.1.1 Définition.....	64
3.1.2 La fragilité en quelques chiffres.....	66
3.1.3 Dépistage de la fragilité.....	70
3.2 Les pathologies anxiodépressives et leurs traitements fragilisent la personne âgée .....	76
3.2.1 Troubles anxiodépressifs et fragilité.....	76
3.2.2 Médicaments antidépresseurs, benzodiazépines et fragilité.....	81
3.3 Optimisation de la prescription chez la personne âgée.....	91
Conclusion.....	94
Bibliographie .....	95
Annexes.....	104

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Comparaison des niveaux de cortisol salivaire chez des personnes âgées atteintes de TAG et chez des sujets témoins, au réveil, 30 min après le réveil, à 12h, 16h, 20h et au coucher.

**Figure 2** : Prévalence des syndromes dépressifs en France en 2014, 2019 et mai 2020, par classe d'âge et par sexe.

**Figure 3** : Arbre décisionnel de la HAS pour la prise en charge d'une plainte anxieuse chez un sujet âgé.

**Figure 4** : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble anxieux généralisé d'après le Vidal Reco.

**Figure 5** : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble panique d'après le Vidal Reco.

**Figure 6** : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble d'anxiété sociale d'après le Vidal Reco.

**Figure 7** : Mécanisme d'action du GABA et des BZD au niveau neuronal.

**Figure 8** : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'après le Vidal Reco.

**Figure 9** : Cibles pharmacologiques des principales classes d'antidépresseurs.

**Figure 10** : Représentation des sites d'action potentiels de la vortioxétine et de son action modulatrice sur les récepteurs 5-HT impliqués dans la modulation indirecte de la neurotransmission glutamatergique.

**Figure 11** : Effets de l'administration chronique de vortioxétine (21 jours) chez des souris, sur la prolifération (A), la survie (B), la maturation cellulaire (C), le nombre de cellules DCX + avec des dendrites tertiaires (D) et l'indice de maturation des cellules nouvellement formées (E).

**Figure 12** : Effets du traitement chronique à la vortioxétine sur l'apprentissage chez des rats exposés à un stress chronique intermittent du froid (CIC).

**Figure 13** : Résultats du test de reconnaissance d'objets chez des rats traités par la vortioxétine ou le donépézil.

**Figure 14** : Représentation des différents profils de personnes âgées lors du vieillissement. D'après Buchner et al. Age Ageing 25 :386-91, 1996.

**Figure 15** : Prévalence de la fragilité et de la multimorbidité en fonction de l'âge et du sexe chez les personnes robustes de plus de 55 ans, résultats des enquêtes ESPS 2012 et HSM 2008 en France.

**Figure 16** : Dépense ambulatoire de médicaments par individus en 2012 en fonction du statut robuste, pré-fragile et fragile.

**Figure 17** : Nombre de boîtes de médicaments délivrées par individus en 2012 en fonction du statut robuste, pré-fragile et fragile.

**Figure 18** : Echelle de la fragilité clinique. D'après K.Rockwood et al A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people.

**Figure 19** : Outil de dépistage de la fragilité élaboré par le Gérotopôle de Toulouse.

**Figure 20** : Questionnaire Step 1 de l'application ICOPE MONITOR.

**Figure 21** : Cycle du phénotype fragile déprimé, adapté du cycle de fragilité original publié dans Fried et al. 2001 dans le J Gerontol A Biol Sci Med Sci.

**Figure 22** : OR ajustés reliant les symptômes dépressifs et la durée d'utilisation d'antidépresseurs à l'incidence de la fragilité après 3 ans de suivi.

**Figure 23** : Mesure de la PAS orthostatique en fonction du temps durant un test couché-debout chez des usagers de BZD et des témoins.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Spécificité des symptômes dépressifs chez le sujet âgé, d'après Katona et coll. Aging&Mental Health.

**Tableau 2** : D'après l'HAS « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? ».

**Tableau 3** : Effets indésirables des BZD.

**Tableau 4** : Comparaison des résultats du quotient de mémoire, mémoire à long terme, court terme, immédiate et MMSE entre avant et après traitement par ECT.

**Tableau 5** : Effets indésirables des principales classes d'antidépresseurs.

**Tableau 6** : Classification des personnes âgées selon 3 profils : « robuste », « fragile » et « dépendante ».

**Tableau 7** : Statut de fragilité selon les scores moyens d'anxiété.

**Tableau 8** : OR ajustés reliant les symptômes dépressifs et l'utilisation d'antidépresseurs à l'incidence de la fragilité après 3 ans de suivi.

**Tableau 9** : Fonctions homéostasiques chez la personne âgée et effets des médicaments psychotropes.

**Tableau 10** : Résultats de l'étude prospective PAQUID sur l'incidence de la démence chez des personnes âgées consommatrices et non-consommatrices de BZD.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AMAS-E** = Adult Manifest Anxiety Scale-E

**AMM** = Autorisation de Mise sur le Marché

**ASMR** = Amélioration du Service Médical Rendu

**ATC** = Antidépresseurs Tricycliques

**ATP** = Adénosine Triphosphate

**AVLT** = Auditory Verbal Learning Test

**BAI** = Beck Anxiety Inventory

**BDI** = Beck Depression Inventory

**BDNF** = Brain-Derived Neurotrophic Factor

**BrdU+** = positivité au 5-Bromo-2-Désoxyuridine

**BZD** = Benzodiazépines

**CESD** = Centre d'Études épidémiologiques Sur la Dépression

**CIC** = Stress chronique intermittent au froid

**CIM-10** = Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision

**CNPG** = Conseil National Professionnel de Gériatrie

**Covid-19** = Coronavirus disease 19

**CRH** = Corticolibérine

**CRP** = Protéine C réactive

**CYP** = Cytochrome P450

**DCX +** = Positivité à la doublecortine

**DMO** = Densité Minérale Osseuse

**DRESS** = Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

**DSM-5** = Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5<sup>ème</sup> édition

**DSS** = Digit Symbol Substitution

**ECT** = Électro-convulsivothérapie

**EGS** = Évaluation Gériatrique Standardisée

**ESPS** = Enquête Santé et Protection Sociale

**FDA** = Food and Drug Administration

**FTT** = Finger Tapping Test

**GABA** = Acide gamma-aminobutyrique

**GAD-7** = General Anxiety Disorder 7

**GAI** = Geriatric Anxiety Inventory

**GAS** = Geriatric Anxiety Scale

**GDS** = Geriatric Depression Scale

**HADS-A** = Hospital Anxiety and Depression Scale-A

**HAS** = Haute Autorité de Santé

**HHS** = Axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien

**HSM** = Enquête Handicap Santé Ménage

**IADL** = Activités instrumentales de la vie quotidienne

**ICOPE** = Integrated Care for Older People

**IL-1 $\beta$**  = Interleukine 1 bêta

**IL-6** = Interleukine 6

**IMAO** = Inhibiteur de la monoamine oxydase

**INSEE** = Institut National de la Statistique et des Études Économiques

**INSERM** = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**IRDES** = Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé

**IRM** = Imagerie par Résonance Magnétique

**IRSNA** = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradréline

**ISI** = Insomnia Severity Index

**ISRS** = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**MADRS** = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

**MMSE** = Mini-Mental State Examination

**MPI** = Médicaments Potentiellement Inappropriés

**OMS** = Organisation Mondiale de la Santé

**OPP** = Omissions Potentielles de Prescriptions

**OR** = Odds Ratio

**PAS** = Pression Artérielle Systolique

**PHQ-9** = Patient Health Questionnaire 9

**PSWQ** = Penn State Worry Questionnaire

**SERT** = Transporteur de la recapture de la sérotonine

**SFGG** = Société Française de Gériatrie et Gériatrie

**SMR** = Service Médical Rendu

**SNC** = Système Nerveux Central

**STAI** = State-Trait Anxiety Inventory

**STICSA** = State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety

**STOPP/START** = Screening Tool of Older Persons Prescriptions / Screening Tool to Alert clinicians to Right Treatment

**TAG** = Troubles de l'Anxiété Généralisée ou Trouble Anxieux Généralisé

**TCC** = Thérapie Cognitivo-Comportementale

**TMT-B** = Trail Making Test - B

**TNF $\alpha$**  = Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**TP** = Trouble Panique

**WHI-OS** = Women's Health Initiative Observational Study

**WS** = Worry Scale

## INTRODUCTION

Les troubles anxieux et dépressifs font partie des pathologies psychiatriques les plus courantes chez les personnes âgées [personnes de 60 ans et plus selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), personnes de 65 ans et plus selon la Haute Autorité de Santé (HAS)].

Alors que ces affections restent sous-diagnostiquées et sont souvent négligées chez ces populations âgées, leur impact économique n'en est pas moins important. L'OMS estime notamment que les troubles dépressifs représentent le 1<sup>er</sup> facteur de morbidité et d'incapacité au niveau mondial (1). De plus, les troubles anxieux et dépressifs sont très souvent comorbides, et ceci est d'autant plus vrai chez les sujets âgés. On emploie ainsi le terme générique de troubles anxiodépressifs.

Concernant les traitements de ces troubles, on observe une surconsommation des médicaments psychotropes dont font partie les anxiolytiques et les antidépresseurs. A titre d'exemple en France, on estime qu'après 70 ans, une personne sur deux consomme de façon prolongée des benzodiazépines (BZD) (2).

La situation sanitaire actuelle n'a fait qu'aggraver cette prévalence puisqu'il a été montré que la pandémie de Covid-19 a impacté de façon négative la santé mentale des français, notamment suite à la mise en place de divers confinements. Ces mesures ont conduit à l'isolement de nombreuses personnes âgées et à la détérioration considérable de leurs liens sociaux, entraînant une augmentation des pathologies anxiodépressives. Une hausse des délivrances de médicaments anxiolytiques et antidépresseurs a ainsi été observée durant la crise sanitaire (3).

La notion de fragilité des personnes âgées, qui inclue les troubles de l'humeur, préoccupe de plus en plus les professionnels de santé. La fragilité peut être définie comme un état intermédiaire, se situant entre la robustesse et la dépendance. Cet état étant réversible, il convient d'identifier précocement les sujets âgés fragiles ou risquant de le devenir et de mettre en place une prise en charge adaptée afin de limiter le risque de dépendance et le placement de ces personnes en institution.

L'objectif de cette thèse est d'étudier dans quelles mesures les troubles anxiodépressifs et leurs traitements peuvent entraîner un état de fragilité chez les personnes âgées.

La première partie de cette thèse aborde la problématique des troubles anxiodépressifs chez la personne âgée alors que la seconde partie s'intéresse aux traitements pharmacologiques et notamment leurs effets indésirables qui peuvent être majorés chez nos aînés. Une dernière partie porte sur les liens existants entre la fragilité, les troubles de l'humeur et leurs traitements.

# 1. PROBLEMATIQUE DES TROUBLES ANXIODEPRESSIFS CHEZ LA PERSONNE AGEE

## 1.1 LES TROUBLES ANXIEUX CHEZ LA PERSONNE AGEE

### 1.1.1 SEMIOLOGIE ET ETIOLOGIES

Les troubles anxieux peuvent être définis comme une anxiété anormalement forte et durable sans qu'il n'y ait pourtant de danger réel, perturbant ainsi le fonctionnement normal et les activités quotidiennes de la personne malade. Selon le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5), on peut distinguer 6 types de troubles anxieux :

- L'anxiété généralisée ou trouble anxieux généralisé (TAG), caractérisée par un sentiment permanent et excessif d'insécurité avec plus ou moins la présence de symptômes physiques (nervosité, fatigue, agitation, troubles du sommeil...)
- Le trouble panique (TP), comprenant des attaques de panique récurrentes évoluant par crises d'environ 30 minutes, dont les symptômes peuvent être une peur intense, sentiment de catastrophe imminente, perte du contrôle de soi... On retrouve également des symptômes physiques tels que des palpitations, une tachycardie, de la transpiration, des tremblements, une douleur thoracique... Ce trouble panique peut être prévisible ou non
- Les phobies spécifiques, pouvant être définies comme des peurs irrépressibles et irrationnelles face à des situations ou des objets précis
- L'agoraphobie, qui est la peur excessive de situations dans lesquelles la fuite peut être difficile (comme la foule et les transports publics)
- Le trouble d'anxiété sociale, défini comme l'évitement de situations impliquant d'être exposé en public ou d'être évalué par des pairs. La personne atteinte de trouble d'anxiété sociale ressent une peur excessive, gêne, humiliation, rejet, mépris lors des interactions sociales, pouvant s'accompagner de symptômes comme une angoisse, un rougissement et des tremblements

- Le trouble d'anxiété de séparation est la peur d'être séparé d'une personne qui nous est chère. On peut également retrouver des symptômes physiques de détresse (4).

Les troubles anxieux s'accompagnent la plupart du temps de symptômes physiques :

- ✓ Cardiovasculaires (palpitations, tachycardie, douleurs précordiales, augmentation de la pression artérielle...)
- ✓ Respiratoires (dyspnée, sensation d'étouffement, pesanteur thoracique, hyperventilation...)
- ✓ Neurologiques (céphalées, vertiges, paresthésie, tremblements, fourmillements des extrémités, modifications sensorielles, insomnie...)
- ✓ Digestifs (dysphagie, aérophagie, douleurs épigastriques ou abdominales, diarrhées, épreintes...)
- ✓ Psychologiques (appréhension, inquiétude, tension corporelle et psychique, peur, irritabilité, impatience, angoisse, panique...)
- ✓ Comportementaux (inhibition, agitation, maladresse, fuite, évitement, agressivité) (5).

Chez la personne âgée, les troubles les plus fréquents sont représentés par le TAG, l'agoraphobie et le TP (6) (7). Ces troubles peuvent apparaître suite à des événements de vie marquants (tels que la retraite, le décès de proches...) ou à des affections médicales (avec ou sans hospitalisation). L'angoisse de mort ou de mourir seul, la peur de devenir dépendant, d'être abandonné par ses enfants, l'anxiété faisant suite à une diminution des performances cognitives (perte de la mémoire...) et physiques, la crainte de chuter, de devenir sénile, le stress post-traumatique, font aussi parties des angoisses les plus retrouvées chez les personnes âgées. Pour les personnes âgées institutionnalisées, les angoisses les plus fréquentes sont : l'angoisse vespérale (apparaissant le soir), l'angoisse de séparation de l'aidant et l'angoisse générée par un environnement non adapté ou nouveau (les repères sont très importants pour les personnes âgées : un changement de ces derniers peut engendrer des troubles anxieux) (8) (9). Au niveau cognitif, plus les troubles anxieux sont importants, plus les performances cognitives diminuent, surtout la mémoire à court-terme (dite mémoire de travail). On peut aussi avoir une difficulté à se concentrer de par la présence de pensées anxiogènes (10).

La symptomatologie des troubles anxieux peut être différente entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes. En effet, les sujets âgés semblent plus susceptibles à ressentir de l'anxiété directement tandis que ce trouble se traduit plutôt par un sentiment de honte, culpabilité ou inquiétude sur les finances, la famille et le travail chez les adultes plus jeunes. Les manifestations physiques et physiologiques (précédemment citées), les symptômes cognitifs (inquiétude...) et comportementaux sont aussi davantage présents chez les sujets âgés. Ces derniers sont également plus réticents à signaler un problème d'anxiété, ont tendance à minimiser les symptômes en les attribuant à leur âge avancé et ne reconnaissent parfois pas le caractère irrationnel de leurs inquiétudes (9) (5) (11).

Les troubles anxieux des personnes âgées débutent la plupart du temps au début de l'âge adulte pour se poursuivre tout au long de la vie, mais ils peuvent aussi apparaître de façon tardive (11).

Ces troubles anxieux peuvent avoir différentes étiologies et résultent d'interactions entre des facteurs génétiques, biologiques, environnementaux et psychologiques.

Au niveau neurobiologique, le cortex insulaire et l'amygdale (impliqués, entre autres, dans la régulation des émotions) sont des régions cérébrales suractivées chez des patients anxieux. Ces régions du système limbique pourraient donc jouer un rôle dans l'apparition et le développement de ces troubles (4). Les études de neuroimagerie démontrent une interaction dysfonctionnelle entre les structures cérébrales induisant l'anxiété et celles qui l'atténue, induisant une incapacité à réguler l'inquiétude dans les troubles anxieux tardifs. Des modifications de certaines structures cérébrales ont également été observées en imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des personnes âgées anxieuses (diminution de l'épaisseur corticale par exemple). De plus, ces patients présentent une altération de la réactivité et de la régulation des émotions liées à l'inquiétude (l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur s'activent de la même façon lors de l'induction de l'inquiétude chez les patients malades tandis que ces deux structures s'activent en chronicité inverse chez des témoins). Un déficit d'activation des régions corticales impliquées dans la régulation négative des émotions négatives chez des patients malades peut aussi être observé.

Le niveau de flux sanguin cérébral peut aussi jouer un rôle déterminant dans le développement des troubles anxieux en fin de vie. En effet, ce flux sanguin est plus élevé dans

certaines régions corticales et moins élevé dans d'autres lors de l'induction de l'anxiété comparé à des témoins non-anxieux. Parmi d'autres observations, la connectivité fonctionnelle entre différentes régions corticales faisant suite à une inquiétude diffère entre les patients malades et les témoins (7).

Au niveau neuropsychologique, les troubles de la personnalité, les troubles cognitifs et la démence ont été identifiés comme pouvant être à l'origine de certains troubles anxieux (7). Une étude, menée chez des personnes âgées de plus de 65 ans sur 18 mois, a par exemple montré que les changements de fonctionnement cognitif liés au vieillissement peuvent contribuer au développement de symptômes d'anxiété et qu'un bon fonctionnement cognitif était associé à moins de symptômes anxieux (12).

A l'échelle moléculaire, certains neurotransmetteurs comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la sérotonine, le glutamate, et certains neuropeptides (cholécystokinine, corticolibérine, substance P, galanine, peptide natriurétique) peuvent aussi être impliqués dans les troubles anxieux (4) (13). Certaines études suggèrent qu'au cours du vieillissement, les concentrations en GABA et glutamate diminuent, tout comme les concentrations en sérotonine. Ceci peut s'expliquer par une diminution de la densité neuronale et de l'activité métabolique chez les personnes âgées, ainsi que par une diminution de la synthèse des neurotransmetteurs et une dégradation plus importante par les enzymes catalytiques endogènes (14) (15) (16).

De plus, de nombreuses évidences expérimentales montrent que le vieillissement s'accompagne d'altérations de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui pourraient potentiellement être à l'origine de l'anxiété en fin de vie. Certaines hormones, comme le cortisol et l'œstradiol libérées lors d'une suractivation de cet axe, ont été corrélées au développement des troubles anxieux. Pour le cortisol, on retrouve des concentrations plus élevées chez des personnes âgées atteintes de troubles anxieux généralisés comparé à des témoins comme le montre la *figure 1* :

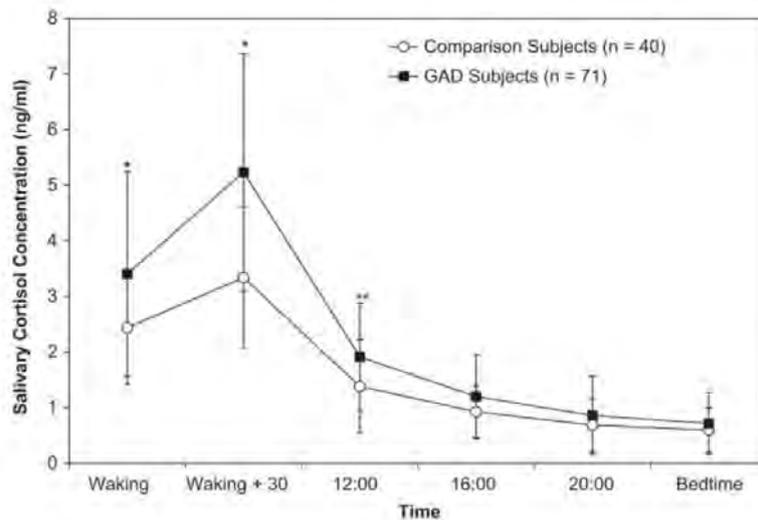


Figure 1 : Comparaison des niveaux de cortisol salivaire chez des personnes âgées atteintes de TAG et chez des sujets témoins, au réveil, 30 min après le réveil, à 12h, 16h, 20h et au coucher (17)

On peut ainsi voir que le matin au réveil, 30 minutes après le réveil et à midi, les concentrations de cortisol salivaire sont significativement plus élevées chez les sujets âgés atteints de TAG par rapport aux sujets témoins, contrairement à la fin d'après-midi et au moment du coucher où les concentrations en cortisol sont similaires entre les deux groupes (17).

Pour l'œstradiol, une fluctuation de ses concentrations peut être associée aux troubles anxieux. En effet, cette hormone module l'apprentissage et l'extinction de la peur et certaines études menées chez des femmes montrent que la ménopause (et donc la diminution des concentrations en œstradiol) peut s'accompagner d'une augmentation de l'incidence des troubles anxieux (18).

De plus, une diminution des endocannabinoïdes centraux est associée au développement de troubles anxieux. Une supplémentation en acides gras oméga 3, augmentant la production d'endocannabinoïdes au niveau cérébral, permet une réduction de ces troubles (4).

Pour finir, des facteurs psychosociaux spécifiques à la fin de vie seraient impliqués dans le développement des troubles anxieux. Parmi eux, on retrouve l'isolement social et la perte de proches (7).

### 1.1.2 FACTEURS DE RISQUE

Certains facteurs de risque des troubles anxieux tardifs ont été identifiés.

Tout d'abord, on retrouve des facteurs de risque génétiques, avec notamment le gène codant le sous-type de récepteur 5-HT1A à la sérotonine. Ce récepteur, couplé aux protéines Gi, est retrouvé à la fois sur les neurones pré et post-synaptiques. Son inactivation entraîne une augmentation de l'anxiété chez la souris. En effet, des souris génétiquement modifiées, privées du récepteur 5-HT1A présentent un phénotype particulier notamment caractérisé par une réaction de peur accrue, une augmentation de la réactivité au stress par l'animal et des anomalies neuroendocriniennes. Chez l'Homme, un déficit en récepteurs 5-HT1A a été associé à l'anxiété (19).

D'autres facteurs de risque sont de type environnementaux, psychologiques et développementaux avec :

- Les antécédents familiaux et habitudes familiales
- Les événements traumatisants de la vie
- La consommation d'alcool ou de drogue
- La prise de certains médicaments (notamment les médicaments anticholinergiques, certains antipsychotiques, antihypertenseurs, bronchodilatateurs, stimulants du système nerveux central...)
- Le retrait de certaines substances et médicaments comme l'alcool, les barbituriques, les narcotiques, la nicotine
- L'existence d'autres problèmes médicaux ou psychiatriques (4) (11)

Une étude prospective menée chez des personnes âgées de 65 ans et plus sur 12 ans a identifié certains facteurs comme étant prédictifs de l'anxiété généralisée. Ces facteurs sont représentés par le sexe féminin, les événements indésirables récents de la vie, les troubles chroniques (comme les troubles respiratoires, cardiaques, cognitifs et la dyslipidémie) ainsi que les troubles mentaux (dépression...). La pauvreté, la perte ou séparation parentale, le faible soutien affectif pendant l'enfance, ainsi que les antécédents familiaux de pathologies mentales étaient également associés de manière significative à l'apparition de l'anxiété généralisée (20).

### 1.1.3 EPIDEMIOLOGIE

Avec le vieillissement de la population générale, la prévalence de l'anxiété de fin de vie va augmenter et devenir un problème de santé publique important. Les troubles anxieux sont déjà actuellement répandus chez les personnes âgées avec une prévalence allant de 1,2% à 15% dans les échantillons communautaires et de 1% à 28% dans les échantillons cliniques. Ces chiffres sont néanmoins sous-estimés de par la difficulté d'évaluation et du diagnostic des troubles anxieux chez les sujets âgés et varient d'une étude à l'autre (6) (5). Parmi les troubles anxieux, l'agoraphobie en fin de vie est la plus fréquente (4,9%), suivie du TP (3,8%), du TAG (3,1%), des phobies spécifiques (2,9%) puis de la phobie sociale (1,3%) (7). Il est intéressant de noter que, bien que les troubles anxieux soient répandus dans la population en fin de vie, leur prévalence diminue avec l'avancée en âge (21). On remarque également que les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes (22).

### 1.1.4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic et l'évaluation des troubles anxieux sont plus complexes chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes. Premièrement, avec l'avancée en âge, l'incidence des pathologies physiques augmente. La présence de ces comorbidités médicales et pharmacothérapeutiques complique le diagnostic. Les symptômes de ces maladies physiques comme, par exemple, les étourdissements causés par l'hypotension orthostatique ou les tremblements et palpitations cardiaques causés par l'hypertension artérielle peuvent être difficile à distinguer de certains symptômes anxieux. De plus, les troubles anxieux chez la personne âgée peuvent être confondus avec certains changements physiologiques du processus normal de vieillissement comme le déclin cognitif, la fatigue... Les effets secondaires causés par certains médicaments peuvent aussi se traduire par des symptômes proches de ceux des troubles anxieux et ceci est d'autant plus vrai chez la personne âgée polymédiquée (9) (5).

Le diagnostic des troubles anxieux passe par la recherche du type de trouble ressenti, de son intensité et de sa fréquence, des antécédents du patient, des troubles et comorbidités

associés (notamment des symptômes de dépression, de troubles bipolaires...), du retentissement sur la vie du patient et de la consommation de psychotropes (4).

L'auto-évaluation (questionnaire rempli par le patient lui-même) est la méthode la plus couramment utilisée afin de diagnostiquer l'anxiété en fin de vie. Une douzaine de mesures d'auto-évaluation de l'anxiété sont ainsi utilisées chez les personnes âgées. Le questionnaire le plus connu est le General Anxiety Disorder 7 (GAD 7, *cf Annexes*). Le GAD 7 est rapide à remplir (7 items) et permet d'évaluer la sévérité des troubles anxieux et leurs répercussions sur la vie du patient. Cependant, sachant que la présentation de l'anxiété chez les personnes âgées peut être différente de celle des adultes plus jeunes, il convient alors de se demander si les mesures d'auto-évaluation des plus jeunes peuvent être employées chez les plus âgés. Afin de pallier à cela, des questionnaires d'auto-évaluation spécifiques aux personnes âgées ont été développés comme :

- L'Adult Manifest Anxiety Scale ou Echelle d'Anxiété Manifeste de l'Adulte – version pour personnes âgées (AMAS-E). Ce questionnaire évalue l'anxiété chez les personnes de 60 ans et plus. Il comporte 44 items composés d'un facteur d'anxiété générale (échelle d'anxiété totale), de 3 sous-échelles d'anxiété (peur de vieillir, anxiété physiologique et inquiétude/hypersensibilité) et d'une échelle de mensonge
- Le Geriatric Anxiety Inventory ou Inventaire de l'Anxiété Gériatrique (GAI) qui comporte 20 items dichotomiques
- Le Geriatric Anxiety Scale ou Echelle d'Anxiété Gériatrique (GAS) comportant 30 items
- Le Worry Scale ou Echelle d'Inquiétude (WS) qui comporte 2 versions, une à 35 items et une autre à 88 items

Dans ces questionnaires, plus le score est élevé, plus les troubles anxieux sont importants.

Néanmoins, ces instruments présentent des limites : une faible discrimination entre les troubles anxieux et les troubles dépressifs, l'utilisation de format de réponses dichotomiques offrant moins d'informations que les réponses unidimensionnelles, l'utilisation de certaines mesures présentant une faible fiabilité (par exemple les items évaluant les troubles du sommeil ou les difficultés physiques sont moins fiables étant donné la difficulté à différencier l'anxiété d'autres facteurs médicaux et la forte prévalence de troubles du sommeil liés au vieillissement).

D'autres questionnaires d'auto-évaluation de l'anxiété initialement développés pour les jeunes adultes mais adaptés et validés chez les plus âgés peuvent être utilisés comme :

- Le State-Trait Anxiety Inventory ou Inventaire de l'Anxiété des Traits d'Etats (STAI) contenant 2 échelles avec 20 items chacune pour fournir des mesures distinctes de « l'état » (STAI-S, reflétant comment les personnes se sentent sur le moment) et du « trait » (STAI-T, qui définit comment les personnes se sentent de manière générale). Cependant, ce questionnaire ne fait pas la distinction entre anxiété et dépression, est long à utiliser et difficile à interpréter
- Le Beck Anxiety Inventory ou Inventaire de l'Anxiété de Beck (BAI) avec 21 items
- Le Penn State Worry Questionnaire ou Questionnaire d'Inquiétude de l'Etat de Pennsylvanie (PSWQ) : 16 items utilisés pour évaluer la tendance d'une personne à s'inquiéter. Une forme réduite à 8 items a été développée pour faciliter l'emploi chez les personnes âgées
- Le State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety ou Inventaire des Traits d'Etat pour l'Anxiété Cognitive et Somatique (STICSA). Ce questionnaire a été créé afin d'améliorer les limites du STAI. Son utilisation est prometteuse chez les personnes âgées car il fournit une évaluation plus spécifique des symptômes d'anxiété. Conçu pour évaluer les symptômes somatiques et cognitifs de l'anxiété, il comprend 2 échelles de 21 items chacune (une mesurant les symptômes cognitifs et l'autre mesurant les symptômes somatiques de l'anxiété)

Une fois de plus, dans ces questionnaires d'auto-évaluation, plus le score obtenu est élevé, plus les troubles anxieux sont importants.

La validité de ces mesures d'auto-évaluation reste néanmoins modeste. En effet, l'évaluation de l'anxiété chez les personnes âgées présente de nombreux problèmes par rapport aux populations plus jeunes. Parmi ces problèmes on retrouve : la difficulté de distinguer les symptômes de type anxieux causés par une affection médicale de ceux causés par un trouble anxieux, la tendance des personnes âgées à signaler plus de symptômes somatiques, les conséquences de l'anxiété qui sont plus néfastes chez ces personnes (comme le risque accru de décès par suicide). De plus, il y a peu d'enquêtes mises à jour sur les performances psychométriques de ces échelles (5) (23) (24).

Parmi ces mesures, le GAI et le GDS sont les échelles ayant obtenu le plus de résultats encourageants dans le diagnostic différentiel des troubles anxieux en fin de vie et ayant une excellente cohérence interne (7).

## 1.2 LA DEPRESSION CHEZ LA PERSONNE AGEE

### 1.2.1 SEMIOLOGIE ET ETIOLOGIES

La dépression touche les personnes âgées de manière plus importante et ceci repose sur plusieurs raisons. En particulier, on sait que ces dernières subissent de nombreuses pertes dû au vieillissement (décès de conjoint ou de proches, perte d'autonomie, entrée en institution et donc perte de son domicile...) qui représentent des facteurs impactant négativement la santé mentale (25). Par ailleurs, chez les personnes âgées atteintes de dépression, l'irritabilité, l'anxiété, la fatigue (sentiment d'épuisement, d'exténuation), les symptômes somatiques (douleurs, hypocondrie), les plaintes physiques, le repli sur soi et le refus de l'aide d'un tiers sont plus fréquents que chez les adultes plus jeunes dont la dépression se traduit plutôt majoritairement par une mauvaise humeur (26) (27) (28).

Le *tableau 1* ci-dessous résume les différences entre la symptomatologie dépressive chez le sujet adulte et le sujet âgé (26):

Symptômes	Sujet âgé	Adulte
Humeur dépressive	+/-	+++
Troubles cognitifs	+++	+
Plaintes somatiques	+++	+ / +++
Pensées dépressives	+++	+++
Insomnies	+++	++
Agitation, anxiété	+++	+ / +++
Idées suicidaires	+/-	+++
Suicide réussi	+++	+/-

Tableau 1 : Spécificité des symptômes dépressifs chez le sujet âgé, d'après Katona et coll. *Aging&Mental Health* (26)

La dépression chez le sujet âgé est préoccupante car elle est associée à un risque suicidaire élevé (27) (29). A titre d'exemple, un tiers des 12 000 décès annuel par suicide en France concernent les personnes âgées de plus de 65 ans et l'on ressent 1 700 morts par suicide chez les plus de 75 ans (cela concerne surtout les hommes, en milieu rural, au domicile) (10) (30).

D'un point de vue étiologique, la dépression peut avoir plusieurs origines. Un défaut de neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique, dopaminergique est considéré comme étant la principale cause de ce trouble psychiatrique. Cependant, d'autres neurotransmetteurs comme le glutamate et le GABA joueraient un rôle important aboutissant à un déséquilibre de la balance « excitation/inhibition » mesurée par le ratio glutamate/GABA dans différentes régions cérébrales (31). Celle-ci est importante car différentes études montrent qu'elle joue un rôle majeur sur la sécrétion de facteurs tels que le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), un facteur de la prolifération, de différenciation et de survie neuronale, autant de processus altérés dans la dépression et cibles des traitements antidépresseurs actuels.

La composante génétique est également importante puisque le risque de développer une dépression dans sa vie est deux à quatre fois plus élevé lorsqu'un des parents présente des antécédents de cette pathologie. Malgré la présence de preuves à l'appui de l'héritabilité du trouble dépressif majeur, les loci de risque au niveau du génome n'ont pas encore été bien identifiés. Cette héritabilité serait due à une altération des gènes codants pour différents éléments moléculaires dont celui du transporteur de la sérotonine ou du BDNF. L'interaction de ces gènes avec l'environnement serait également importante (28) (32) (33) (34).

Une altération du système de réponse au stress chronique (retrouvée lors du vieillissement) provoquant une sécrétion anormalement élevée de cortisol, peut favoriser une dégénérescence neuronale en rapport avec une inhibition de synthèse de BDNF et ceci pourrait également être à l'origine d'une dépression (28). Il a aussi été démontré qu'au cours du vieillissement on observe une augmentation du nombre total de neurones producteurs de corticolibérine (CRH) et de leur activation, conduisant à des taux de cortisol supérieurs chez les personnes âgées par rapport aux adultes plus jeunes. Ces changements dans les neurones CRH peuvent être responsables d'une partie des symptômes de la dépression (35). De plus,

les altérations du rythme circadien du cortisol, particulièrement présentes lors du vieillissement, peuvent favoriser l'apparition d'une dépression (36).

Parmi les autres causes de la dépression découvertes récemment, le système olfactif pourrait être impliqué. En effet, une activation réciproque entre les structures cérébrales de la perception des émotions et de l'olfaction a pu être observée en imagerie cérébrale. Cette théorie serait confirmée en clinique puisque les patients déprimés présentent souvent une altération de l'olfaction et ceux présentant des troubles olfactifs développent des symptômes dépressifs. Ceci est d'autant plus intéressant chez le sujet âgé qui présente souvent un déficit olfactif dû au vieillissement. L'avancée en âge est en effet associée à des modifications architecturales du neuroépithélium olfactif, à une altération du bulbe olfactif, à une diminution des neurones et une dégénérescence des structures olfactives centrales. Il en résulte une altération des performances olfactives avec une augmentation du seuil olfactif et une dégradation de la mémoire de reconnaissance, de l'intensité perçue, des capacités de discrimination et d'identification des odeurs (28) (37).

L'inflammation pourrait également être corrélée à la dépression. Les patients déprimés présentent une augmentation des biomarqueurs inflammatoires dans le sang comme les cytokines inflammatoires qui, une fois dans le cerveau, influenceraient la synthèse, libération et recapture des monoamines régulant l'humeur (38). En accord avec ces données, il a été montré que la protéine pro-inflammatoire C réactive (CRP) constitue un marqueur prédictif de certains états dépressifs. De plus, l'inflammation pourrait augmenter la libération d'enzymes dégradant le L-Tryptophane, précurseur de la sérotonine, ce qui conduirait à une diminution de synthèse de cette dernière (28). Enfin, le lien entre inflammation et dépression repose sur certaines données montrant que les molécules de signalisation inflammatoires induisent un état pseudo-dépressif chez l'animal. Des expériences ont en effet montré que, suite à l'administration de cytokines pro-inflammatoires (comme l'interleukine  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) ou le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )), des symptômes de type dépressifs apparaissent chez le rat et la souris. Ces symptômes se traduisent chez l'animal par une diminution de l'activité motrice, un retrait social, une consommation réduite de nourriture et d'eau, une augmentation du sommeil, une altération de la cognition, une sensibilité accrue à la douleur et une diminution de la résistance à l'exercice forcé (autant de symptômes couramment retrouvés dans la dépression majeure). Une altération de l'apprentissage et de la mémoire est

également observée. La dépression chez l'être Humain provoque des symptômes similaires : retrait de l'environnement physique et social s'accompagnant de douleur, de malaise et d'une anhédonie. De surcroît, le vieillissement est associé à une augmentation de l'inflammation due à une activité accrue du système immunitaire inné avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les souris plus âgées présentent un comportement pseudo-dépressif plus sévère après l'administration de cytokines pro inflammatoires (39). Il est également intéressant de noter que les patients déprimés présentant une augmentation des biomarqueurs inflammatoires sont plus susceptibles de présenter une moins bonne réponse, voire une résistance au traitement. Au contraire, dans certains cas, le traitement antidépresseur est associé à une diminution des réponses inflammatoires (38) (40) (41).

Pour finir, le microbiote intestinal pourrait aussi être impliqué dans la dépression. Certaines études suggèrent que les microbiotes de personnes dépressives sont différents de ceux de personnes non dépressives et que les antidépresseurs entraînent une modification de la composition du microbiote (28). Le microbiote intestinal peut interagir avec le cerveau via des voies neuroendocriniennes, neuro-immunes, neurales et humorales et il peut recruter ce système de communication pour moduler le développement, la fonction et le comportement du cerveau. Une diminution de la richesse et de la diversité du microbiote intestinal intervient dans certaines pathologies neurologiques comme la dépression. Des études chez le rat confirment cela : le transfert de microbiote fécal de personnes déprimées à des rats déficients en microbiote (rats axéniques) induit des caractéristiques comportementales et physiologiques souvent associées à la dépression (anhédonie, comportement anxieux, altérations du métabolisme du tryptophane) (42). De plus, il a été démontré que le vieillissement est associé à des modifications et altérations du microbiote intestinal (dû à des modifications physiologiques du tractus gastro-intestinal, des habitudes alimentaires, du déclin des fonctions cognitives et immunitaires avec l'avancée en âge) (43). Le microbiote intestinal peut ainsi être plus fréquemment à l'origine d'une dépression chez les personnes âgées.

Certaines observations ont montré que les personnes âgées atteintes de dépression tardive présentaient plus d'anomalies neurologiques tels que des déficits aux tests neuropsychologiques, des changements liés à l'âge visible en neuro-imagerie supérieurs à la

normale et un risque accru de démence à long terme. Ces personnes âgées déprimées ont souvent un déficit cognitif comorbide, touchant surtout la fonction exécutive, l'attention et la mémoire. Le déficit cognitif peut refléter un vieillissement cérébral accéléré prédisposant à la dépression (27).

### 1.2.2 FACTEURS DE RISQUE

De nombreux facteurs de risque de la dépression en fin de vie ont été identifiés. Parmi ceux-ci, on retrouve :

- ❖ Le genre : les troubles dépressifs sont retrouvés plus fréquemment chez la femme que chez l'homme
- ❖ L'âge : on observe une augmentation de la prévalence de la dépression majeure chez les hommes et les femmes âgés de 65 ans ou plus
- ❖ L'état civil et veuvage : le fait d'être célibataire, séparé, divorcé ou veuf augmente le risque de développer des symptômes dépressifs
- ❖ Le logement en institution : la fréquence de la dépression majeure est supérieure chez les personnes âgées institutionnalisées par rapport à celles vivant à domicile
- ❖ Les troubles cognitifs : ils sont associés, avec la démence, à un risque accru de provoquer une dépression
- ❖ Les maladies somatiques chroniques et la douleur : certaines pathologies digestives, respiratoires, cardiaques, coronariennes, musculosquelettiques, la maladie de Parkinson, le diabète, l'accident vasculaire cérébral etc... sont fortement associées à l'apparition de troubles dépressifs
- ❖ La déficience fonctionnelle : en particulier dans les activités personnelles et instrumentales de la vie quotidienne (IADL), la déficience fonctionnelle est un facteur de risque d'apparition de symptômes dépressifs
- ❖ L'isolement social : la perte de contacts sociaux étroits et un faible soutien émotionnel de la part des enfants sont associés au risque de dépression
- ❖ Le stress : les événements stressants de la vie, couramment vécus au cours du vieillissement, sont liés aux troubles dépressifs

- ❖ Les antécédents psychiatriques : qu'ils soient familiaux et/ou personnels, ces antécédents augmentent le risque de troubles dépressifs en fin de vie
- ❖ Les médicaments psychotropes et somatiques : certains médicaments se sont révélés être pro-dépresseurs comme les  $\beta$  bloquants, les antagonistes calciques, les médicaments du système nerveux central tels que les BZD, les corticostéroïdes systémiques...
- ❖ L'alcool : plus la consommation d'alcool est importante, plus le risque de développer une dépression est fort
- ❖ Les troubles chroniques de l'humeur : dont les troubles anxieux, névrosisme, agitation et psychose qui augmentent le risque dépressif
- ❖ Le niveau d'éducation : un faible niveau d'éducation est associé à un risque plus élevé de développer une dépression
- ❖ La situation financière : dans certains cas, un faible revenu est prédicteur de troubles dépressifs
- ❖ Les troubles du sommeil : les personnes âgées se plaignant de troubles du sommeil sont plus à risque de développer une dépression
- ❖ Les troubles des sens : les problèmes de vision et d'audition augmentent le risque de dépression
- ❖ Une mauvaise perception de soi et de la vie : l'insatisfaction à l'égard de la vie, une mauvaise santé physique et mentale auto-évaluées sont associées au trouble dépressif (44)

### 1.2.3 EPIDEMIOLOGIE

La dépression du sujet âgé fait partie des troubles psychiatriques les plus courants.

Une étude, menée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DRESS) montre que la prévalence des syndromes dépressifs en France augmente avec l'avancée en âge. En effet, d'après les résultats de cette étude (présentés en *figure 2*), les syndromes dépressifs sont globalement plus élevés chez les hommes et les femmes de 75 ans et plus par rapport à toutes les autres tranches d'âges, que ce soit en 2014, en 2019 ou en mai 2020 où

ils atteignent 14,9%. On peut néanmoins observer une exception à cela, au printemps 2020, où la prévalence de la dépression est plus importante chez les personnes de 15 à 24 ans par rapport aux autres classes d'âge (22% de syndromes dépressifs dans la tranche d'âge 15-24 ans contre 9% chez les 65-74 ans et 14,9% chez les plus de 75 ans). Cette différence s'explique par le confinement qui, en réponse à l'épidémie mondiale de COVID-19, a provoqué une augmentation plus importante des syndromes dépressifs chez les jeunes.

Chez les personnes de 75 ans ou plus, on remarque une légère diminution des symptômes dépressifs dans le temps : 19% en 2014 contre 15% et 14,9% en 2019 et mai 2020 respectivement. Dans la tranche d'âge 65-74 ans, on peut observer un pic en 2019 puis les symptômes ont régressé en mai 2020 (7,5% en 2014, 11% en 2019 et 9% en mai 2020).

Pour finir, on remarque que les femmes sont plus touchées que les hommes par la dépression, toutes tranches d'âges confondues, ce qui est en accord avec l'ensemble des données épidémiologiques portant sur l'impact du genre dans la dépression majeure. Cette différence semble persister dans le temps (45).



Figure 2 : Prévalence des syndromes dépressifs en France en 2014, 2019 et mai 2020, par classe d'âge et par sexe (45)

D'autres études montrent que la prévalence de la dépression majeure chez les personnes âgées augmente surtout dans les hôpitaux et maisons de soins (46) et que cette augmentation est concomitante avec la morbidité médicale : 5 à 10% de dépression majeure chez les personnes âgées en soins primaires et jusqu'à 37% après hospitalisation en soins intensifs (27).

#### 1.2.4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic de dépression est plus compliqué chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes. La présence de symptômes atypiques, comorbidités, polymédication, troubles cognitifs ainsi que la tendance à considérer que la tristesse est normale chez une personne âgée alors que ça ne l'est pas ou attribuer les symptômes dépressifs au vieillissement normal ou à des événements stressants retarde le diagnostic et traitement de la dépression (46) (25)

(47) (48). De plus, les personnes âgées ont tendance à ne pas consulter pour ces symptômes (47). On estime que 60 à 70% des dépressions survenant en fin de vie ne sont pas ou sont mal diagnostiquées (26).

Selon le DSM-5, les critères diagnostic d'un épisode dépressif majeur sont les suivants (46) :

- Symptômes de base (au moins un doit être présent pour poser le diagnostic) :
  - Humeur dépressive
  - Intérêt ou plaisir nettement diminué (anhédonie) pour (presque) toutes les activités
  
- Symptômes additionnels :
  - Perte de poids significative ou diminution ou augmentation de l'appétit
  - Insomnie ou hypersomnie
  - Agitation ou retard psychomoteur
  - Fatigue ou perte d'énergie
  - Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
  - Diminution de la capacité de réflexion ou de concentration ou indécision
  - Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider

En fonction du nombre de symptômes présents, de leur gravité, de leur durée et du degré d'incapacité fonctionnelle engendré, le DSM-5 diagnostique différents niveaux de dépression : légère, modérée ou sévère.

D'après le DSM-5, il faut présenter une humeur dépressive et/ou anhédonie avec un total d'au moins cinq des symptômes précédents presque tous les jours pendant 2 semaines consécutives pour poser le diagnostic de dépression majeure. En ce qui concerne la dépression mineure, au moins deux symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines (46). De plus, ces symptômes doivent représenter un changement par rapport au fonctionnement antérieur de la personne (que ce soit au niveau professionnel, social ou familial) et doivent induire une détresse significative (49). La Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10), recommandée par l'OMS, peut aussi être utilisée pour diagnostiquer et évaluer le niveau d'un épisode dépressif (*cf Annexes*) (49). Bien que le diagnostic de dépression soit plus complexe chez la personne âgée, les symptômes sont

généralement similaires par rapport aux personnes adultes plus jeunes. Ainsi les critères diagnostiques sont les mêmes pour les patients plus âgés et plus jeunes. Cependant, la plainte chez la personne âgée déprimée peut être différente de celle d'adultes plus jeunes. En effet, le sujet plus âgé ne se plaint pas principalement d'avoir une humeur dépressive mais peut plutôt avoir des plaintes physiques avec des symptômes non spécifiques et fréquents lors du vieillissement comme la fatigue, perte de poids, douleur, symptômes médicaux multiples, troubles de la mémoire, retrait social, refus de s'alimenter et de se soigner, difficultés à prendre soin de soi, utilisation nouvelle ou croissante de médicaments tranquillisants et/ou d'alcool. Il faut donc être vigilant avec ces plaintes et garder en tête qu'une dépression peut être la cause de ces symptômes (46) (48). Néanmoins, le vieillissement modifie l'architecture du sommeil (durée amoindrie, sommeil fractionné, répartition différente dans la journée). Les troubles du sommeil peuvent être donc tout simplement liés à l'âge ou à des problèmes somatiques autres (30).

Par ailleurs, l'expression de tous ces symptômes peut varier en fonction des cultures et des croyances (49).

Afin de dépister, évaluer la gravité de la dépression ou suivre l'efficacité des traitements, des échelles d'évaluation, notamment d'auto-évaluation, peuvent être utilisées. Parmi ces échelles, on retrouve l'Echelle de Dépression Gériatrique (Geriatric Depression Scale, GDS), le Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) (*cf Annexes*) ou l'échelle du Centre d'Études épidémiologiques Sur la Dépression (CESD) (46) (50). Le GDS comporte 30 items, il existe une version raccourcie à 15 items et une version encore plus courte à 4 items : le mini-GDS, dont les questions sont les suivantes :

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

Dès qu'une réponse positive (ou négative pour la 3<sup>ème</sup> question) est obtenue, il faut faire un interrogatoire clinique plus détaillé.

L'échelle CESD contient quant à elle, 20 items (couvrant l'humeur dépressive, la culpabilité et l'inutilité, les sentiments d'impuissance et de désespoir, le retard psychomoteur, la perte

d'appétit et les troubles du sommeil). Plus le score total est élevé, plus la dépression est importante. Ici aussi, une version simplifiée à 10 items a été développée (50).

Parmi d'autres outils de dépistage rapide, on retrouve le "Two-Questions Screen", qui comporte uniquement deux questions :

- Vous êtes-vous senti triste, déprimé ou désespéré ?
- Avez-vous souffert de manque d'intérêt ou de plaisir à faire des choses ?

Une réponse positive à l'une de ces questions nécessite une exploration plus poussée (48) (51). Le Beck Depression Inventory (BDI), quant à lui, comporte 13 items. Un score supérieur à 8 justifie une évaluation clinique approfondie (*cf Annexes*) (29).

D'autres échelles peuvent être utilisées pour évaluer la dépression chez la personne âgée. C'est le cas par exemple des hétéro-questionnaires (questionnaires remplis par une autre personne que le patient) tels que l'échelle Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS), comportant 10 items. Chaque item est coté de 0 à 6, les valeurs paires étant les seules définies. C'est à l'évaluateur de décider si l'évaluation repose sur les points définis (valeurs paires) ou sur les points intermédiaires (valeurs impaires). Le score de cette échelle correspond à la somme des cotations des 10 items, il est compris entre 0 et 60, le seuil de dépression étant fixé à 15 (*cf Annexes*) (29) (51) .

### 1.3 ANXIETE ET DEPRESSION COMORBIDES

Chez la personne âgée, l'anxiété et la dépression sont souvent associées voire corrélées et la présence de l'une est prédictive de la présence de l'autre. En effet, les troubles anxieux, qui précèdent le plus souvent la dépression, sont associés à cette pathologie dans 50 à 70% des cas. On peut également noter que, plus les symptômes de l'une des pathologies sont importants, plus les symptômes de l'autre le sont (26) (4) et que, plus les troubles anxieux sont apparus tôt dans la vie, plus cette comorbidité avec la dépression est observée (4). La plupart du temps, lorsqu'une personne âgée se plaint de symptômes anxieux, ces derniers peuvent aussi être des symptômes de la dépression tels que la fatigue et les troubles du sommeil, l'irritabilité, les problèmes de concentration. C'est pourquoi il est souvent difficile de poser le bon diagnostic. Il s'agit plus de dépression quand les plaintes sont tournées vers le passé

(comme lorsqu'une personne âgée se plaint de ne plus pouvoir faire certaines choses qu'elle faisait avant par exemple). Au contraire, si les plaintes sont tournées vers le futur il s'agit probablement d'anxiété (par exemple la crainte qu'une personne âgée a de chuter et de se blesser si elle sort de chez elle) (9).

Plus l'âge augmente, plus l'anxiété et la dépression sont liées : environ la moitié des personnes âgées déprimées, ont un trouble anxieux coexistant. L'anxiété et la dépression possèdent une composante commune de détresse générale ainsi que des composantes spécifiques à chacune d'elles (5) (pour la dépression cela serait la faible présence d'émotions positives et pour les troubles anxieux cela dépend du trouble comme par exemple l'excitation anxieuse en cas de trouble panique (52)). Des chercheurs ont tenté d'expliquer cette comorbidité par un chevauchement partiel des bases psychologiques et neurologiques de l'anxiété et de la dépression, d'autres pensent qu'il pourrait exister un facteur unitaire de « détresse » comprenant un mélange d'anxiété et de dépression chez le sujet âgé (5). De plus, cette comorbidité est plus observée avec l'avancée en âge à cause de l'altération de la santé physique et du déclin cognitif qui représentent des facteurs de risque importants dans l'apparition de l'anxiété et de la dépression (53).

Une étude menée aux Pays-Bas sur 3 056 personnes âgées de 55 à 85 ans, montre que 47,5% des personnes présentant un trouble dépressif majeur présentent également un trouble anxieux et que 26,1% des personnes présentant un trouble anxieux répondent aussi aux critères du trouble dépressif majeur. Néanmoins, les facteurs de risque trouvés pour le trouble dépressif majeur pur et le trouble anxieux pur étaient différents (53).

Pour finir, l'anxiété et la dépression mixtes sont un syndrome ayant un plus mauvais pronostic que l'anxiété ou la dépression seules (54).

## 2. TRAITEMENTS DES TROUBLES ANXIODEPRESIFS CHEZ LA PERSONNE AGEE

### 2.1 TRAITEMENTS DES TROUBLES ANXIEUX

D'après la HAS, lorsqu'une personne âgée se plaint d'être anxieuse, il faut tout d'abord procéder à un entretien. Cet entretien a pour but d'adapter la prise en charge, en recherchant une possible dépression comorbide, repérant les troubles cognitifs associés, recherchant un ou plusieurs facteurs déclenchants, listant les antécédents et pathologies actuelles, les traitements pris dont l'automédication et en se renseignant sur les habitudes de vie du patient. L'arbre décisionnel de la HAS face à une plainte anxieuse chez un sujet âgé est le suivant :

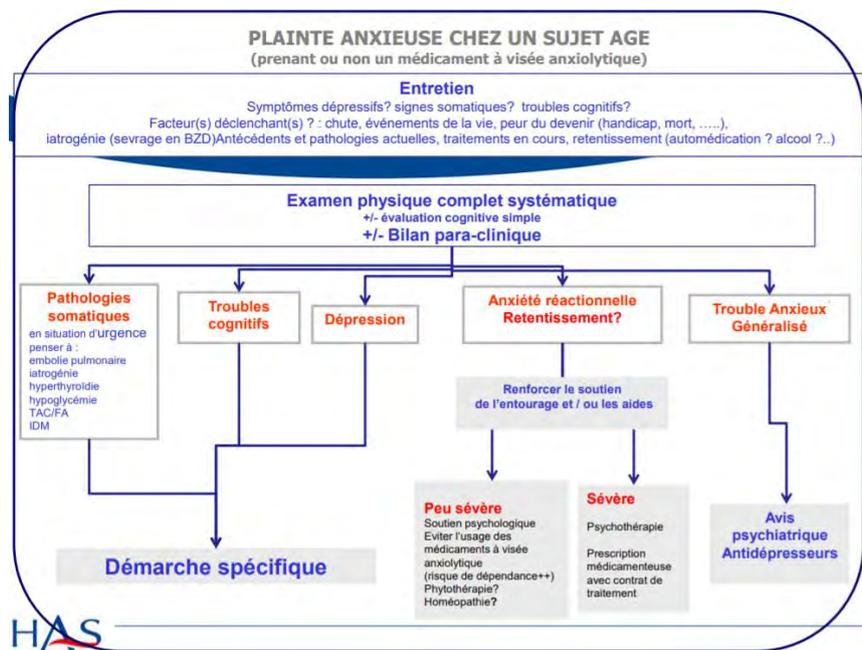


Figure 3 : Arbre décisionnel de la HAS pour la prise en charge d'une plainte anxieuse chez un sujet âgé (55)

Suite à l'entretien clinique, si le médecin soupçonne une anxiété réactionnelle, la prise en charge passe tout d'abord par le renforcement du soutien de l'entourage et/ou des aides. Si l'anxiété est peu sévère, il faut éviter l'usage de médicaments anxiolytiques et privilégier le soutien psychologique avec plus ou moins l'utilisation de phytothérapie et homéopathie. En première intention, on doit également appliquer des mesures hygiéno-diététiques. Cela passe

par une bonne hygiène de vie (des rythmes réguliers, un sommeil de qualité, une alimentation saine et équilibrée, une activité physique adaptée, arrêt de l'alcool ou du tabac et diminution de la caféine...), par l'utilisation de technique de relaxation corporelle et de contrôle respiratoire.

Si l'anxiété est sévère, une psychothérapie et/ou un traitement pharmacologique seront nécessaires. Si un TAG est diagnostiqué, il faudra alors s'orienter vers des médecins spécialisés (psychiatres) et prendre des antidépresseurs. Cette prise en charge a pour objectifs de diminuer les symptômes et d'améliorer le fonctionnement psychologique et social du patient. Parmi les exemples de psychothérapie, on retrouve la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Cette thérapie expose progressivement le patient aux situations angoissantes pour lui dans un contexte où il se sent en sécurité, ce qui va lui permettre de modifier ses pensées et ses peurs dans le but de gérer son anxiété.

En ce qui concerne le traitement pharmacologique, les médicaments les plus prescrits pour la prise en charge des troubles anxieux sont les anxiolytiques. Il faut cependant faire attention aux effets indésirables de cette classe de médicaments, surtout chez les personnes âgées (ces effets indésirables seront développés plus loin). D'autres médicaments peuvent être utilisés en traitement de fond comme les antidépresseurs (*cf Traitements de la dépression*) et les bêta-bloquants (prescrits pour améliorer les symptômes physiques des troubles anxieux comme la tachycardie, tremblements, sueurs...) (4) (55).

La prise en charge est globalement la même quel que soit le type de trouble anxieux. Dans tous les cas, il faut éviter au maximum la prescription d'anxiolytiques chez la personne âgée et faire un sevrage de ces médicaments dès que possible (56). Il existe cependant peu d'études sur les recommandations thérapeutiques et peu de consensus sur les durées de traitements des troubles anxieux chez les personnes âgées. Ces recommandations sont souvent des extrapolations de résultats obtenus chez des adultes plus jeunes (57).

Certains types de troubles anxieux ont une prise en charge figurant dans le Vidal Reco. Nous allons ainsi nous focaliser sur la prise en charge du TAG, du TP et du trouble d'anxiété sociale.

## 2.1.1 PRISE EN CHARGE DU TROUBLE ANXIEUX GENERALISE

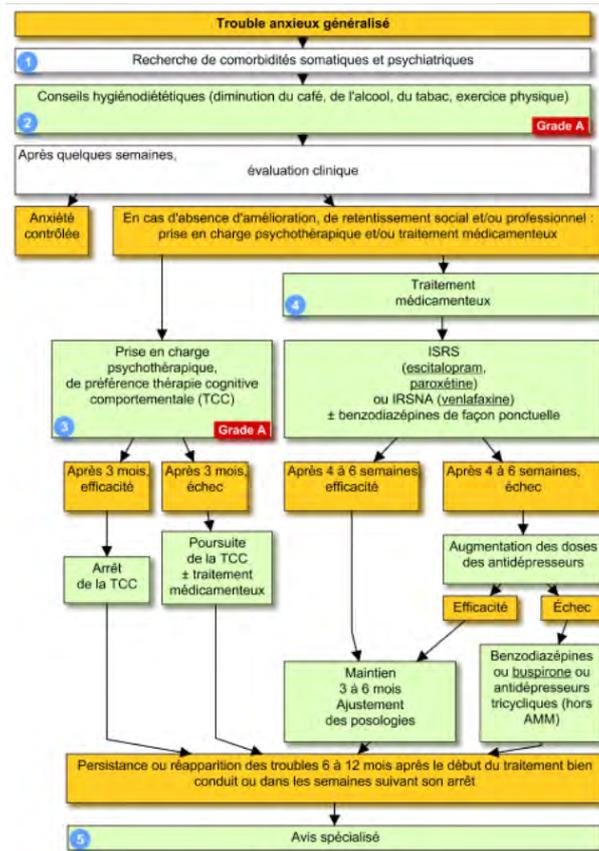


Figure 4 : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble anxieux généralisé d'après le Vidal Reco

Comme expliqué précédemment, après la recherche de comorbidités somatiques et psychiatriques (état dépressif, alcoolisme, anxiété liée à une affection médicale...) et l'application de conseils hygiéno-diététiques, en l'absence d'amélioration du TAG, une prise en charge psychothérapeutique (notamment la TCC) ou médicamenteuse peut être envisagée. En cas de forme grave, la prise en charge médicamenteuse peut se faire d'emblée. Parmi les médicaments prescrits on retrouve les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) (*cf Traitements de la dépression*) et plus ou moins des BZD. Une évaluation du traitement sera effectuée 4 à 6 semaines plus tard et en cas d'échec thérapeutique, une augmentation de dose d'antidépresseur peut être envisagée. Si cela ne suffit pas, l'utilisation d'une BZD, de la buspirone ou d'un antidépresseur tricyclique (utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM)) est recommandée. Néanmoins, si le traitement ne suffit pas ou

est inefficace (persistance ou réapparition de l'anxiété 6 à 12 mois après le traitement), il faudra faire une consultation spécialisée afin d'établir un nouveau plan de soins.

Les ISRS ayant une AMM dans le traitement du TAG évoluant depuis au moins 6 mois sont l'escitalopram et la paroxétine. Ils constituent le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention. Les IRSNA ayant cette AMM sont la venlafaxine et la duloxétine. L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques est restreinte, hors AMM et réservée aux formes résistantes, de par leur moins bonne tolérance, surtout chez la population âgée.

Les BZD sont utilisées en 2<sup>ème</sup> intention et uniquement de façon ponctuelle et discontinue dans le but de prendre en charge les symptômes à court terme. En pratique, ces recommandations ne sont quasiment jamais respectées et cela peut avoir des répercussions, surtout chez les personnes âgées qui consomment des BZD pendant des mois voire très souvent des années.

L'association d'antidépresseur et de BZD est souvent prescrite cependant elle n'est pas recommandée sur la durée : l'antidépresseur doit rester l'unique traitement de fond.

Selon certaines études, les ISRS seraient supérieurs en terme d'efficacité chez la personne âgée par rapport à la TCC et il n'y aurait pas de différence d'efficacité entre les différents types de traitements médicamenteux (57).

La prégabaline, molécule habituellement prescrite en tant qu'anti épileptique, possède également une AMM dans la prise en charge du TAG chez l'adulte. Cette molécule, analogue structural du GABA sans action directe sur ses cibles pharmacologiques, se fixe sur la sous-unité auxiliaire  $\alpha 2\text{-}\delta$  des canaux calciques voltage-dépendants membranaires du système nerveux central (SNC). Le blocage de ces canaux inhibe ainsi l'entrée de calcium dans les neurones et freine la libération de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, diminuant l'excitabilité neuronale. Ses principaux effets indésirables sont des étourdissements, somnolence, confusion, en particulier chez le sujet âgé, il faut donc être vigilant lors de sa prescription. L'arrêt de ce médicament doit se faire de façon progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage. Face à l'augmentation du mésusage de ce médicament et des complications que cela entraîne (coma, troubles de la conscience, désorientation...), sa prescription doit maintenant se faire sur une ordonnance sécurisée pour une durée inférieure

ou égale à 6 mois. Selon la HAS, le rapport bénéfice/risque de la prégabaline est modeste et ce traitement ne doit être envisagé qu'en 3<sup>ème</sup> intention.

L'hydroxyzine possède une AMM dans les manifestations mineures de l'anxiété. Il s'agit d'un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques. Ce médicament est peu adapté chez les personnes âgées, principalement à cause de ses propriétés anticholinergiques, de son effet sédatif et du risque d'allongement de l'intervalle QT. Sa posologie maximale est de 100mg/jour chez l'adulte, abaissée à 50mg/jour chez le sujet âgé et sa durée de traitement est de maximum 12 semaines (58) (59).

Pour finir, l'étifoxine dispose d'une AMM dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété. Cet anxiolytique exerce son action via le renforcement de la transmission GABAergique de façon directe et indirecte. Des études chez l'animal ont montré une action directe sur le récepteur GABA A par une modulation allostérique positive (site de liaison sur le récepteur différent de celui des BZD) et une action indirecte par l'augmentation de la production cérébrale de neurostéroïdes étant eux-mêmes des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA A. Ce médicament peut provoquer de la somnolence, surtout en cas de surdosage. De plus, une récente réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence de l'HAS a décrété un avis défavorable au maintien du remboursement par l'Assurance Maladie de l'étifoxine dans les manifestations psycho-somatiques de l'anxiété. En effet, cet anxiolytique n'a pas montré d'efficacité versus placebo et a confirmé le risque d'effets indésirables rares mais potentiellement graves auxquels il expose les patients (toxidermies sévères, atteintes hépatiques, vascularites, choc anaphylactique...). Ici aussi la durée de prescription est limitée à 12 semaines (58) (60) (61) (62).

## 2.1.2 PRISE EN CHARGE DU TROUBLE PANIQUE

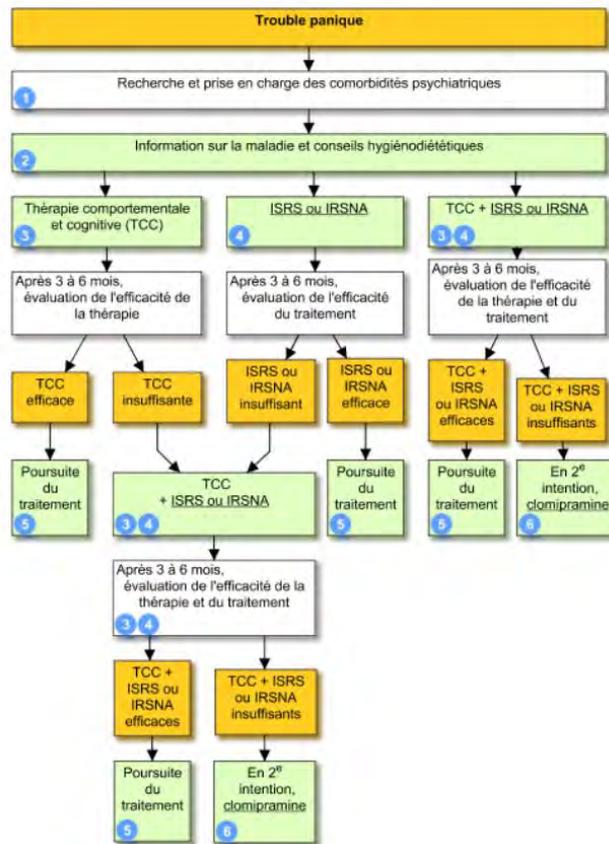


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble panique d'après le Vidal Reco

Dans le TP, les comorbidités psychiatriques sont très présentes (40 à 60% des patients) et peuvent être dues à un épisode dépressif majeur, à la dépendance à certaines substances ou médicaments comme les BZD. Ici, les ISRS qui ont l'AMM pour le traitement de fond du TP sont le citalopram, escitalopram, paroxétine et sertraline et l'IRSNA ayant l'AMM est la venlafaxine. Le traitement antidépresseur doit être initié à faibles doses et une augmentation progressive par palier de doses sera par la suite effectué. Le traitement du TP dure généralement plus d'un an et la diminution de dose doit se faire de façon progressive sur plusieurs mois. En 2<sup>ème</sup> intention, lorsqu'un premier traitement par ISRS associé à une TCC s'est révélé inefficace, la clomipramine, un antidépresseur tricyclique peut être prescrit.

Les BZD ne sont, quant à elles, pas recommandées pour la prise en charge du TP (63).

### 2.1.3 PRISE EN CHARGE DU TROUBLE D'ANXIÉTÉ SOCIALE

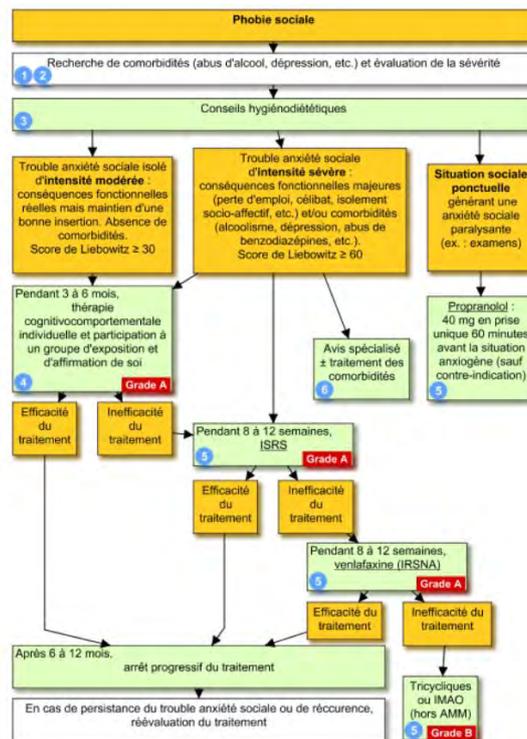


Figure 6 : Arbre décisionnel de la prise en charge du trouble d'anxiété sociale d'après le Vidal Reco

Le traitement du trouble d'anxiété sociale modéré est la TCC. Le trouble d'anxiété sociale sévère se traite en première intention avec une TCC et en 2<sup>ème</sup> intention avec des ISRS : la sertraline, la paroxétine et l'escitalopram ont une AMM pour cette indication, et avec un IRSNA, la venlafaxine. Si ces traitements se révèlent inefficaces, l'utilisation hors AMM d'un antidépresseur tricyclique (imipramine ou clomipramine) ou inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) est possible. Un bêta-bloquant, le propranolol à la dose de 40 mg, peut également être utilisé en prise ponctuelle avant une situation sociale anxiogène afin de prévenir les manifestations fonctionnelles cardiovasculaires (64).

## 2.1.4 LES BENZODIAZEPINES

Les BZD possèdent toutes des propriétés :

- Hypnotiques
- Sédatives
- Anxiolytiques
- Myorelaxantes
- Antiépileptiques

Cependant elles n'ont pas d'AMM pour toutes ces indications. Les BZD utilisées pour traiter les troubles anxieux ont l'AMM dans l'anxiété et sont dites « anxiolytiques ». Ce traitement par BZD est symptomatique et ne traite pas les causes des troubles anxieux (58).

Les BZD agissent en renforçant l'action inhibitrice GABAergique au niveau central. Ce sont des modulateurs allostériques positifs qui se fixent au niveau de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur GABA-A et augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur. Ce récepteur étant un récepteur canal chlore, la fixation des BZD favorise l'ouverture du canal chlore par le GABA et l'entrée des ions  $\text{Cl}^-$  à l'intérieur du neurone ce qui provoque une hyperpolarisation cellulaire et donc une diminution de l'excitabilité neuronale (65) (66). Le mode d'action des BZD est résumé sur la *figure 7* (66) :

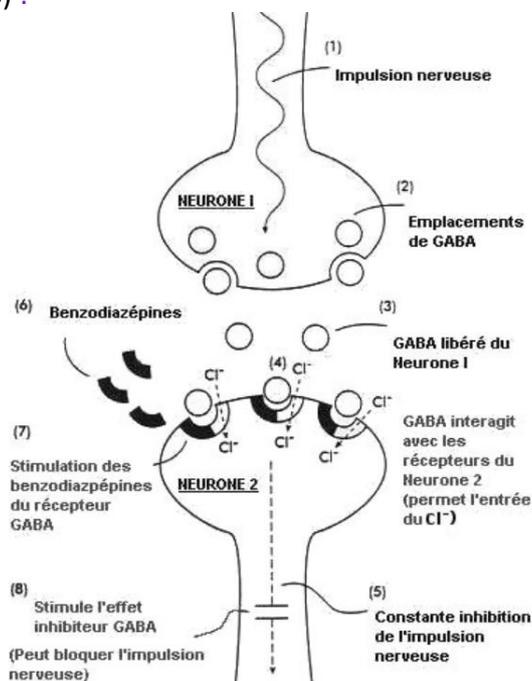


Figure 7 : Mécanisme d'action du GABA et des BZD au niveau neuronal (66)

Onze BZD par voie orale ont l'AMM dans le traitement des troubles anxieux. La liste de ces molécules avec leur dénomination commune internationale, leur nom de spécialité et leur demi-vie est résumée dans le *tableau 2* suivant :

<b>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE</b>	<b>SPECIALITE</b>	<b>DEMI-VIE</b>
<b>CLOTIAZEPAM</b>	VERATRAN	4 h
<b>OXAZEPAM</b>	SERESTA	8 h
<b>ALPRAZOLAM</b>	XANAX	10 - 20 h
<b>LORAZEPAM</b>	TEMESTA	10 - 20 h
<b>BROMAZEPAM</b>	LEXOMIL	20 h
<b>CLOBAZAM</b>	URBANYL	20 h
<b>CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE</b>	TRANXENE	30 - 150 h
<b>NORDAZEPAM</b>	NORDAZ	30 – 150 h
<b>PRAZEPAM</b>	LYSANXIA	30 – 150 h
<b>DIAZEPAM</b>	VALIUM	32 - 47 h
<b>LOFLAZEPATE D'ETHYLE</b>	VICTAN	77 h

*Tableau 2 : D'après l'HAS « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? » (67)*

Les BZD anxiolytiques se distinguent surtout par leur demi-vie pouvant aller de 4h à 150h ainsi que par la présence de métabolites actifs. Aune étude n'a conclu à une différence d'efficacité entre les BZD et très peu d'études ont comparé l'efficacité des BZD à celle des ISRS ou IRSNA pour la prise en charge des troubles anxieux.

L'action des BZD est relativement rapide (entre 3 et 6 heures) et cible surtout les symptômes somatiques et les troubles du sommeil.

Cette classe de médicaments possède des règles de prescription particulières. Elle ne doit être prescrite qu'après une évaluation approfondie de la situation du patient, en cas de symptômes invalidants et ayant un retentissement important sur le quotidien de la personne malade et en cas d'échec des traitements non médicamenteux. L'HAS insiste aussi sur la nécessité de bien informer le patient sur les modalités du traitement et les risques d'effets indésirables. Ces règles sont là pour limiter au mieux la banalisation de l'utilisation des BZD. La prescription

est limitée à 12 semaines, les BZD étant efficaces uniquement sur une durée brève. Trop souvent, le traitement est prolongé des mois voire des années, ceci de façon injustifiée au vu du manque d'efficacité des BZD sur le long terme et de leurs effets indésirables persistants. Le traitement doit être débuté aux doses les plus faibles et doit être augmenté de façon progressive et adaptée à la situation clinique du patient. De plus, il ne faut pas associer plusieurs BZD entre elles : cela n'a pas d'intérêt et majore le risque d'effets indésirables. Une réévaluation régulière du traitement devra être faite : lors de la première semaine de traitement puis après 2 à 4 semaines. L'augmentation éventuelle de la consommation d'alcool ou de tabac devra aussi être surveillée. L'arrêt du traitement se fera de façon progressive afin d'éviter de potentiels effets rebonds (exacerbation des symptômes durant quelques jours) ou un syndrome de sevrage même lorsque l'anxiolytique est pris sur une courte période. L'arrêt du traitement est d'autant plus difficile que le traitement aura été prolongé, à des doses élevées ou que la diminution des doses est faite de manière trop brutale, que la BZD utilisée a une demi-vie courte, qu'il existe une dépression comorbide ou qu'il y a une surconsommation d'alcool associée (58) (67).

## 2.1.5 EFFETS INDESIRABLES DES BENZODIAZEPINES

Les BZD possèdent des effets indésirables à court terme et à long terme (68) (69):

Effets indésirables à court terme	Effets indésirables à long terme
<ul style="list-style-type: none"><li>- Confusion</li><li>- Somnolence/Baisse de la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>- Constipation</li><li>- Etourdissements</li></ul></li><li>- Troubles de la mémoire (amnésie antérograde) /Altération des performances cognitives<ul style="list-style-type: none"><li>- Faiblesse musculaire</li></ul></li><li>- Perte de coordination et d'équilibre avec un risque accru de chutes (surtout chez la personne âgée)</li><li>- Dépression respiratoire (plus marquée chez la personne âgée)</li></ul> <p>Effets indésirables rares :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Délires</li><li>- Hallucinations</li><li>- Anxiété soudaine</li><li>- Nervosité/Agitation</li><li>- Irritabilité/Agressivité</li><li>- Troubles de l'humeur</li><li>- Sensation d'euphorie</li><li>- Réactions cutanées</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dépendance psychique et physique</li><li>- Tolérance pharmacologique</li><li>- Problèmes d'apprentissage ou de concentration</li></ul>

Tableau 3 : Effets indésirables des BZD

Le risque de somnolence doit être pris en compte dès l'initiation du traitement et quelle que soit la demi-vie de la BZD.

Chez la personne âgée, il faut d'autant plus être prudent lors de la prescription de BZD et utiliser le plus possible de faibles doses tout en réévaluant fréquemment la nécessité,

l'efficacité et la tolérance du traitement. Il faut également privilégier un traitement non médicamenteux et s'assurer d'une bonne prise en charge psychologique. On privilégie également l'utilisation de BZD à demi-vie courte, l'oxazépam étant la molécule la plus souvent prescrite par les médecins. Les BZD à demi-vie longue sont considérées comme inappropriées chez la population âgée de par l'augmentation du risque iatrogénique.

De plus, les effets indésirables des BZD chez ces patients sont majorés à cause des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (notamment le ralentissement de l'élimination des BZD), d'une plus grande fréquence des comorbidités et de la polymédication. Les effets indésirables des BZD que l'on voit le plus souvent chez les personnes âgées sont les chutes et les perturbations cognitives (58) (67).

#### 2.1.6 LA BUSPIRONE

La buspirone, médicament prescrit dans la prise en charge de l'anxiété (surtout et quasiment uniquement dans le TAG), représente une alternative de traitement aux BZD notamment chez les patients présentant un risque de dépendance. Ce médicament présente une activité anxiolytique sans effet sédatif, myorelaxant, anticonvulsivant ni de potentiel de pharmacodépendance, de syndrome de sevrage et entraîne moins de troubles de la mémoire. Ceci rend son utilisation intéressante, surtout chez la personne âgée. La buspirone semble également être utile chez les patients présentant une dépression comorbide masquée.

Le mécanisme d'action de cette molécule n'est pas totalement élucidé mais il s'agit d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques. Grâce à ce profil pharmacologique, elle posséderait aussi une action antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub> présynaptiques.

La posologie à l'instauration du traitement est de 5 mg, 3 fois par jour. Elle sera ensuite adaptée et pourra être augmentée par palier de 5 mg pour atteindre la dose quotidienne qui se situe entre 15 et 20 mg par jour répartie en 2 ou 3 prises sans jamais dépasser 60 mg. Les patients âgés tolèrent relativement bien des doses allant jusqu'à 30 mg/jour.

Elle peut être utilisée en cas de sevrage aux BZD. Elle devra dans ce cas être introduite 15 jours avant le début du sevrage, pour ensuite procéder à une diminution progressive de la posologie

de la BZD. Toutefois, ce médicament ne prévient pas le syndrome de sevrage aux BZD, il faudra alors respecter les règles habituelles de sevrage.

Pour l'anxiété réactionnelle, l'anxiété au cours de névroses, l'anxiété associée à une affection somatique, le traitement est compris entre 4 et 6 semaines. Concernant le TAG, le traitement peut se faire au long cours après avis d'un médecin spécialiste. La durée de prescription de la buspirone ne peut dépasser 12 semaines (comme pour les BZD anxiolytiques).

Les principaux effets indésirables de la buspirone sont des vertiges, céphalées, lipothymies, nervosité, nausées, excitation et sueurs. Il faudra également être vigilant au risque de syndrome sérotoninergique avec ce traitement notamment en cas d'association avec des médicaments sérotoninergiques (IMAO, ISRS, triptans, certains opioïdes...). Cependant, ce risque est très rare et n'a été observé que sur quelques cas isolés.

La buspirone possède un long délai d'action compris entre 2 et 3 semaines, ce qui peut présenter un frein à sa prescription chez certains patients (58) (70) (71) (72).

## 2.2 TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION

### 2.2.1 STRATEGIES THERAPEUTIQUES CHEZ LA PERSONNE AGEE

Le traitement de la dépression majeure a pour objectif l'atténuation voire la disparition des symptômes et leurs conséquences fonctionnelles. La prévention du risque suicidaire et la prévention des rechutes et récurrences ultérieures sont également des aspects pouvant être améliorés par les antidépresseurs. L'information et éducation du patient quant à la stratégie thérapeutique et au repérage des signes précoces de rechute fait également partie des objectifs de prise en charge (29). Il existe plusieurs types de traitements de la dépression chez la personne âgée : les traitements non médicamenteux tels que la psychothérapie, électroconvulsivothérapie (ECT), sismothérapie et stimulation magnétique transcrânienne, et les traitements médicamenteux (28). Les traitements non médicamenteux doivent toujours être envisagés chez le sujet âgé pour les épisodes dépressifs mineurs ou modérés. Cela passe par une bonne prise en charge psychologique, des mesures hygiéno-diététiques, la correction de problèmes auditifs et/ou visuels s'ils existent, le maintien d'une vie sociale avec notamment

la participation à des activités de groupe et des interventions psychothérapeutiques et éducatives (pour le patient ainsi que ses proches) (25). L'ECT, quant à elle, est indiquée en 1<sup>ère</sup> intention dans les formes mélancoliques sévères, surtout chez les personnes âgées ayant des symptômes somatiques ou des idées suicidaires mettant en jeu le pronostic vital (29). Elle peut également être utilisée pour les patients non répondeurs aux traitements pharmacologiques ou présentant des contre-indications à ce type de traitement (48). Toutefois il faut être vigilant aux potentiels effets secondaires cognitifs de cette thérapeutique, surtout chez le sujet âgé. En effet, l'ECT peut provoquer un syndrome confusionnel (effet aigu et immédiat, résolutif en quelques heures), une amnésie antérograde (résolutif en quelques semaines) et rétrograde (pouvant être durable) (73). Une étude, menée chez 43 patients âgés de 65 ans à 69 ans atteints de dépression réfractaire, a montré qu'après une semaine de traitement par ECT, les scores de quotient mnésique et de mémoire immédiate des patients étaient significativement inférieurs à ceux d'avant traitement. Cependant, après 4 semaines de traitement ces scores remontent pour atteindre des valeurs proches de celles d'avant traitement voire des valeurs statistiquement supérieures pour le Mini-Mental State Examination (MMSE), comme le montrent les résultats du *tableau 4* (74).

MECT	Quotient de mémoire	Mémoire à long terme	Mémoire à court terme	Mémoire immédiate	MMSE
Avant le traitement	83,54 ± 11,24	32,34 ± 4,01	41,28 ± 7,08	11,05 ± 2,21	24,08 ± 5,68
Après 1 semaine de traitement	78,51 ± 11,57*	30,98 ± 3,76	39,78 ± 6,64	9,87 ± 2,45*	22,98 ± 5,12
Après 2 semaines de traitement	80,22 ± 11,05	31,36 ± 3,02	39,56 ± 6,49	9,96 ± 2,71*	22,49 ± 4,95
Après 3 semaines de traitement	82,46 ± 10,97	32,07 ± 2,78	40,27 ± 6,43	10,86 ± 2,67	24,67 ± 5,02
Après 4 semaines de traitement	81,52 ± 12,01	31,46 ± 3,49	40,16 ± 7,15	11,01 ± 2,13	26,54 ± 5,16*

\*  $P < 0,05$ , par rapport à avant le traitement.

*Tableau 4 : Comparaison des résultats du quotient de mémoire, mémoire à long terme, court terme, immédiate et MMSE entre avant et après traitement par ECT (74)*

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, de nouvelles stratégies de prise en charge émergent, comme la kétamine, utilisée en temps normal en anesthésie et qui possède une activité antidépressive rapide et persistante pendant quelques jours lorsqu'elle est administrée à faible dose (28). La kétamine est aujourd'hui utilisée en France pour le traitement spécifique de la dépression accompagnée de pensées suicidaires.

D'après le Vidal, la stratégie de prise en charge de la dépression chez les adultes est la suivante (29) :

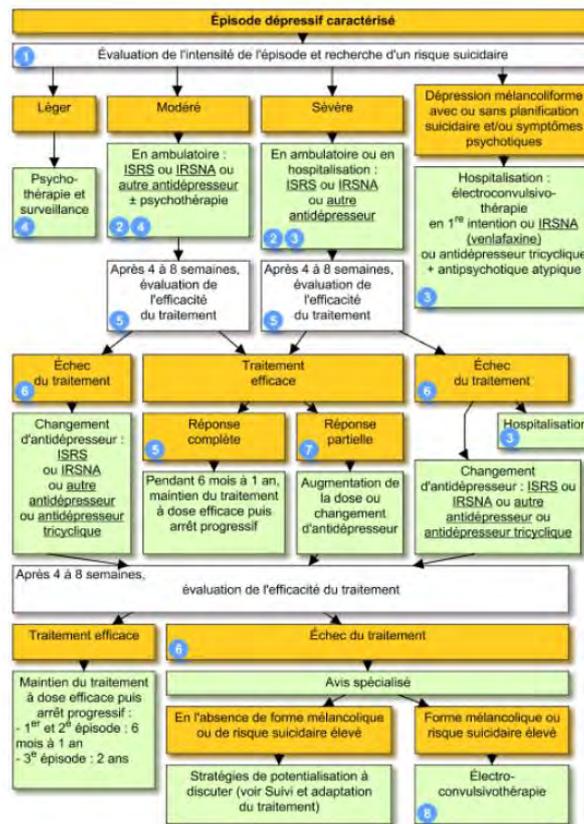


Figure 8 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'après le Vidal Reco

En 1<sup>ère</sup> intention, en cas d'épisode dépressif caractérisé modéré ou sévère, on utilise chez le sujet âgé des antidépresseurs appartenant à la classe des ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline). Ces agents pharmacologiques agissent en inhibant sélectivement la recapture de sérotonine par les neurones pré-synaptiques alors que les IRSNA (duloxétine, venlafaxine, milnacipran) inhibent à la fois la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Les ISRS sont utilisés en première intention grâce à leur efficacité, leur

balance bénéfique/risque favorable, leur meilleure tolérance comparée à celle des autres antidépresseurs, et leur relative sécurité d'emploi globale (75).

A l'inverse, les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques (ATC) (amitriptyline, clomipramine, trimipramine), molécules inhibant les transporteurs membranaires impliqués dans la recapture de noradrénaline et sérotonine (76), ne sont plus indiqués en 1<sup>ère</sup> intention. De plus, au-delà de 75 ans, ces antidépresseurs sont prescrits uniquement de manière exceptionnelle à cause de leurs effets indésirables (effets cardio-toxiques majorés chez les sujets âgés qui présentent déjà des troubles cardiaques, hypotension orthostatique, sédation, effets anticholinergiques comme la sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, mydriase, glaucome aigu, confusion, hallucinations...) et de leur moins bonne tolérance. D'un point de vue cérébral ou neurologique, les imipraminiques sont aussi connus pour altérer les fonctions cognitives (29).

Il existe d'autres classes d'antidépresseurs dont les mécanismes d'action ne sont pas encore complètement élucidés. C'est le cas par exemple de la miansérine qui augmenterait la libération de noradrénaline et inhiberait faiblement sa recapture ou la mirtazapine qui augmenterait la transmission sérotoninergique et noradrénergique centrale. Ces deux dernières molécules font parties de la classe des « autres antidépresseurs » dans laquelle on retrouve également la tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine. Ces dernières sont moins utilisées en raison d'un rapport bénéfique/risque moins favorable (29). L'utilisation de la vortioxétine peut néanmoins présenter des avantages chez la personne âgée (*voir chapitre suivant*).

Il existe une dernière classe d'antidépresseurs que sont IMAO. Cette classe, se divise en deux : les inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase de type A (IMAO-A) ou de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), et les inhibiteurs non sélectifs (IMAO) qui bloquent l'enzyme de dégradation des monoamines. Les IMAO-A (par exemple, moclobémide) agissent en augmentant les concentrations intra-synaptiques de sérotonine via l'inhibition de l'enzyme impliquée dans son catabolisme. Les IMAO (par exemple, iproniazide), quant à eux, augmentent les concentrations intra-synaptiques de dopamine, noradrénaline et, dans une moindre mesure, de sérotonine en inhibant les monoamines oxydases A et B (77). Ces antidépresseurs ont une AMM pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Néanmoins, ces molécules n'apparaissent pas toujours dans les recommandations et,

lorsqu'elles y sont, elles doivent normalement être prescrites par des médecins spécialistes (psychiatres) et doivent être réservées aux patients non répondants à d'autres traitements antidépresseurs. Ces recommandations sont notamment dues aux effets indésirables potentiellement graves des IMAO, au risque d'interactions médicamenteuses et aux restrictions alimentaires qu'un traitement par IMAO impose. En particulier, il a été rapporté qu'un régime alimentaire riche en tyramine (fromage, bière...) est dangereux puisqu'il vient potentialiser les effets des IMAO sur la neurotransmission noradrénergique périphérique pouvant ainsi entraîner des crises hypertensives (75).

Les mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs sont représentés par le schéma suivant (76) :

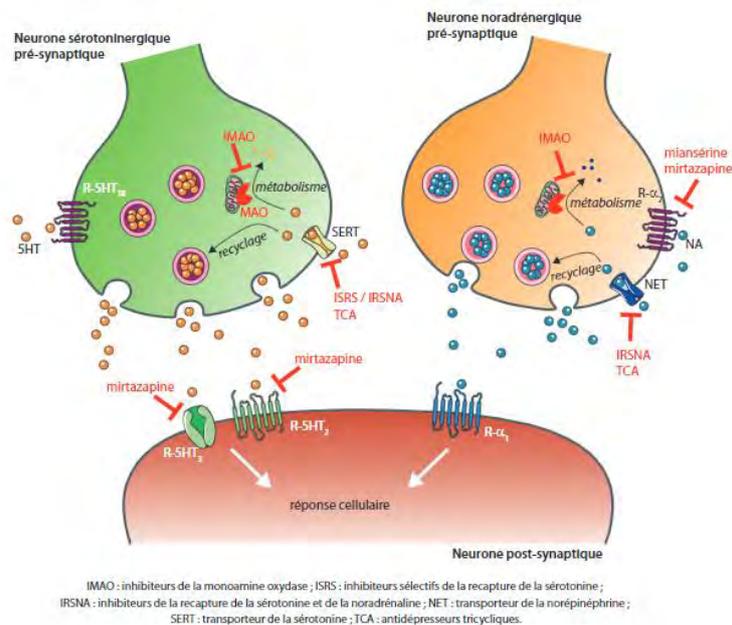


Figure 9 : Cibles pharmacologiques des principales classes d'antidépresseurs (76)

La finalité commune des traitements pharmacologiques est d'augmenter la concentration de sérotonine dans la fente synaptique et ainsi d'augmenter ses effets post-synaptiques (stimulation de la neurotransmission) (76).

### 2.2.2 LA VORTIOXÉTINE

L'utilisation de la vortioxétine, un antidépresseur récent, peut-être particulièrement intéressante chez les personnes âgées. En effet, ce nouvel antidépresseur possède des propriétés propres à un agent pharmacologique multimodal. Il s'agit à la fois d'un inhibiteur du transporteur permettant la recapture de la sérotonine (SERT), d'un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, d'un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1D, 5HT3, 5HT7 et d'un agoniste partiel des récepteurs 5HT1B.

Tout ceci conduit à l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique, à l'accroissement de la concentration extracellulaire de dopamine et à l'augmentation de la libération de noradrénaline (78).

De plus, la vortioxétine agit sur les systèmes GABAergiques et glutamatergiques, conduisant à une augmentation de l'activité neuronale. L'augmentation de la transmission glutamatergique favorise le mécanisme de potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe, autre processus moléculaire clef de la mémoire. Le schéma présenté en *figure 10* résume les différents mécanismes d'action de la vortioxétine et sa modulation des systèmes GABAergiques et glutamatergiques. Ce schéma représente un neurone pyramidal glutamatergique et plusieurs interneurons GABA exprimant les récepteurs 5-HT3, 5-HT1A, 5-HT7 et 5-HT1B sur les dendrites ou les terminaisons axonales, ainsi que les sites d'actions possibles de la vortioxétine. On peut également noter que, selon la localisation des récepteurs 5-HT1A sur les neurones GABA et glutamate, leur activation peut entraîner soit une augmentation, soit une diminution de la transmission glutamatergique selon les récepteurs 5-HT1A activés (79) :

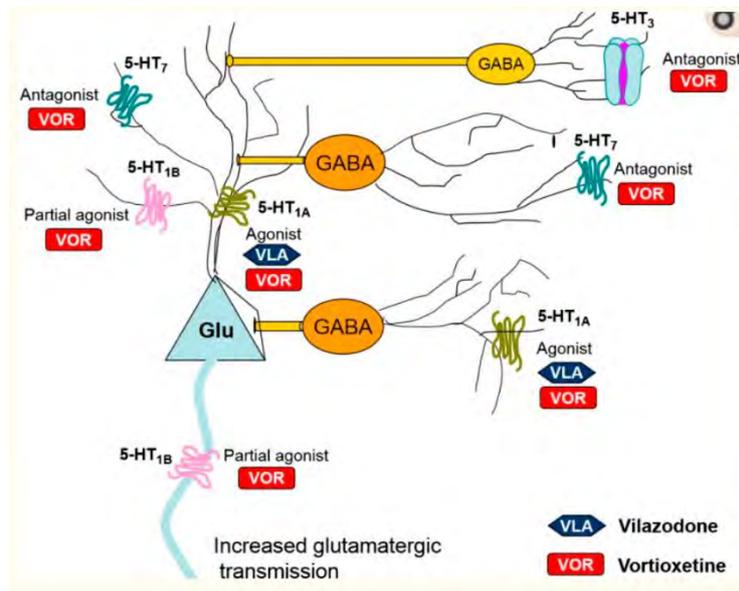


Figure 10 : Représentation des sites d'action potentiels de la vortioxétine et de son action modulatrice sur les récepteurs 5-HT impliqués dans la modulation indirecte de la neurotransmission glutamatergique (79)

La vortioxétine augmente aussi les concentrations extracellulaires d'acétylcholine et d'histamine chez l'animal, ce qui améliore les processus cognitifs (l'acétylcholine et l'histamine étant impliquées dans ces processus) (80).

Cette molécule possède donc une activité anxiolytique et antidépressive via la modulation de nombreux systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques, histaminergiques et des effets pro-mnésiques via la modulation des transmissions cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques. Ce qui rend son utilisation particulièrement intéressante chez le sujet âgé est son action sur la plasticité et l'activité cognitive. En effet, suite à l'administration chronique de vortioxétine chez le rongeur, on observe une prolifération cellulaire possédant une arborisation dendritique plus importante, ainsi qu'une augmentation de la survie et de la maturation de précurseurs neuronaux chez l'animal, deux processus favorables à l'amélioration de la mémoire. La *figure 11* montre qu'après 21 jours de traitement par 5 mg/kg/jour de vortioxétine chez des souris, la prolifération cellulaire représenté par le nombre de cellules positives au 5-bromo-2-désoxyuridine (BrdU+) a augmenté de façon significative (*Figure 11A*). La survie des neurones nouvellement formés est également significativement augmentée avec un traitement par 5 mg/kg/jour de vortioxétine, tout comme avec un traitement par fluoxétine (*Figure 11B*). Cependant, à la dose de 20 mg/kg/jour de vortioxétine,

on n'observe pas d'augmentation statistiquement significative de la prolifération et survie neuronale. De plus, le nombre de cellules positives à la doublecortine (cellules DCX+, témoins d'une maturation cellulaire) est restée inchangée après tous les traitements (*Figure 11C*). Pour finir, un traitement par fluoxétine et vortioxétine à 5 et 20 mg/kg/jour augmente le nombre de cellules avec des dendrites tertiaires (*Figure 11D*), ainsi que l'indice de maturation des cellules nouvellement formées (*Figure 11E*) (81).

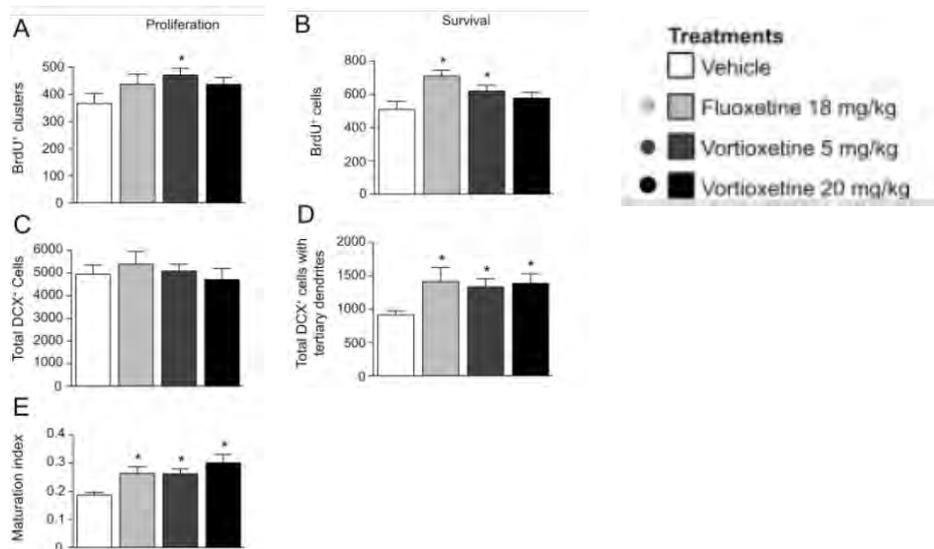


Figure 11 : Effets de l'administration chronique de vortioxétine (21 jours) chez des souris, sur la prolifération (A), la survie (B), la maturation cellulaire (C), le nombre de cellules DCX+ avec des dendrites tertiaires (D) et l'indice de maturation des cellules nouvellement formées (E) (81)

En accord avec ce profil pharmacologique et ces propriétés, il a de plus été montré chez le rat que la vortioxétine améliore les performances cognitives, la mémoire et les déficits visuo-spatiaux des animaux âgés. En effet, l'administration chronique de vortioxétine à des rats empêche un déficit d'apprentissage. Lorsque l'on applique un stress chronique intermittent au froid (CIC) à des rats, ce stress altère significativement l'apprentissage. Cependant, lorsque l'on administre de la vortioxétine, le déficit de l'apprentissage induit par le CIC est significativement moindre par rapport aux animaux stressés traités par le véhicule, comme le montre la *figure 12*. Ces résultats indiquent que la vortioxétine possède des effets bénéfiques sur les performances cognitives chez les rats soumis au CIC (82).

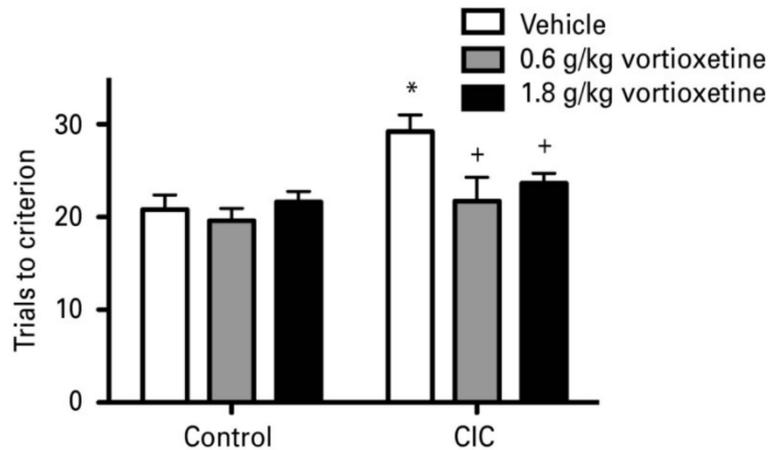


Figure 12 : Effets du traitement chronique à la vortioxétine sur l'apprentissage chez des rats exposés à un stress chronique intermittent du froid (CIC) (82)

De plus, lorsque l'on effectue le test de la nouvelle reconnaissance d'objet sur des rats âgés, on remarque qu'un traitement par la vortioxétine améliore également la mémoire épisodique des animaux. Ce test a pour principe de placer des rats dans une pièce dans laquelle on rajoute au fur et à mesure différents objets, et de mesurer le temps que passent les rats à explorer les nouveaux objets. Ici, on traite les animaux avec soit un véhicule, soit de la vortioxétine à différents dosages, soit du donépézil (médicament contrôle dont il a été prouvé qu'il augmente la mémoire épisodique chez les rats) avant de replacer les animaux dans la pièce contenant un nouvel objet.

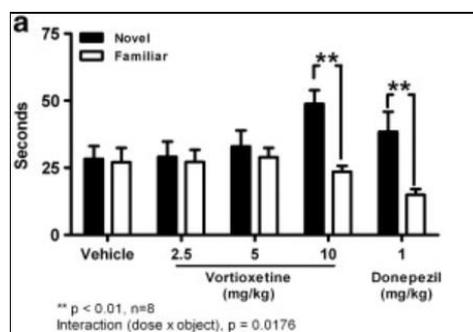


Figure 13 : Résultats du test de reconnaissance d'objets chez des rats traités par la vortioxétine ou le donépézil (80)

On constate d'après la figure 13, que la vortioxétine a augmenté le temps passé par les rats à explorer le nouvel objet et ce, de manière statistiquement significative à la dose de 10mg/kg. Les rats ayant reçu le véhicule ont, quant à eux, passé un temps similaire avec le nouvel et

l'ancien objet (précédemment découvert) ce qui prouve que les rats traités par la vortioxétine se souvenaient mieux de la position des objets présentés la veille comparés aux rats témoins (80).

Ainsi, la vortioxétine permet d'allier une bonne efficacité thérapeutique à la réduction des effets indésirables, des rechutes et résistances obtenus avec les autres classes d'antidépresseurs. Pour finir, ses effets pro-cognitifs sont particulièrement adaptés aux populations âgées dont les symptômes cognitifs représentent un problème de santé majeur (78).

### 2.2.3 EFFETS INDESIRABLES DES ANTIDEPRESSEURS CHEZ LA PERSONNE AGEE

Les traitements antidépresseurs comportent de nombreux effets indésirables, pouvant être plus importants chez la personne âgée. Le *tableau 5* suivant résume les principaux effets indésirables des différentes classes d'antidépresseurs (29) :

	ISRS	IRSNA	Antidépresseurs tricycliques (imipraminiques)	Autres antidépresseurs	IMAO
<b>Principaux effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs (nausée)</li> <li>• Dysfonctions sexuelles</li> <li>• Prise de poids</li> <li>• Hyponatrémie</li> <li>• Saignements</li> <li>• Syndrome sérotoninergique*</li> <li>• Allongement du QT pour le (citalopram, escitalopram)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Dysfonctions sexuelles</li> <li>• Sédation</li> <li>• Hyponatrémie</li> <li>• Saignements</li> <li>• Syndrome sérotoninergique*</li> <li>• Troubles cardiaques (HTA, troubles du rythme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets anticholinergiques</li> <li>• Troubles du rythme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miansérine et Mirtazapine</li> <li>• Somnolences, Prise de poids, Arthralgies, Myalgies, Convulsions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnie et troubles de la vigilance</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Crise hypertensive</li> <li>• Syndrome sérotoninergique</li> </ul>

*Tableau 5 : Effets indésirables des principales classes d'antidépresseurs*

\*Ensemble de symptômes tels qu'une confusion mentale, hyperthermie, modifications tensionnelles, mydriase, hypertonie...

De manière intéressante, les ISRS peuvent présenter des interactions médicamenteuses en raison de leurs propriétés inhibitrices du cytochrome P450 (CYP) (sauf le citalopram et l'escitalopram) (29). Ces molécules peuvent également être associées aux chutes et à l'ostéoporose (46) (83). De plus, elles sont associées à un risque accru de saignement, en particulier chez le sujet âgé. Ce risque est d'autant plus élevé lorsque la personne prend des médicaments qui lèsent la muqueuse gastro-intestinale ou interfèrent avec la coagulation tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La paroxétine est également associée à un risque accru de symptômes de sevrage par rapport aux autres ISRS (75). Pour finir, la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline n'ont pas de modifications pharmacocinétiques liées à l'âge, il peut donc être intéressant d'employer ces molécules chez le sujet âgé (30).

Le traitement antidépresseur chez la personne âgée est initié à des doses inférieures à celles des patients plus jeunes, la réponse thérapeutique pouvant être plus lente (29).

La dose maximale du citalopram est abaissée à 20 mg/j chez les patients de plus de 65 ans (contre 40 mg/j pour les adultes plus jeunes) et celle de l'escitalopram est abaissée à 10 mg/j (contre 20 mg/j pour les adultes plus jeunes) notamment à cause du risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (29). Cet allongement de l'intervalle QT (incarnant la phase de dépolarisation et de repolarisation des ventricules), visible sur l'électrocardiogramme, augmente le risque de troubles du rythme ventriculaire (tels que des torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque brutal (84). De nombreuses études confirment que l'allongement de l'intervalle QT est plus élevé avec le citalopram et l'escitalopram, et pas avec les autres ISRS. De plus, un lien statistiquement significatif entre la prise de citalopram et la survenue d'arrêts cardiaques a été démontrée (85). La Food and Drug Administration (FDA) a également constaté des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez des patients traités par citalopram. Ces données sont validées par des études randomisées, en cross-over et en double aveugle versus placebo. Chez les sujets âgés, fréquemment traités par diurétiques ou inhibiteurs de la pompe à protons, il est ainsi recommandé de surveiller la magnésémie et kaliémie et de corriger les anomalies électrolytiques (hypomagnésémie et hypokaliémie) avant instauration d'un traitement pouvant allonger l'intervalle QT (75).

Les IRSNA sont des antidépresseurs pouvant aussi induire des troubles du rythme cardiaque, ce qui reflète leur activité noradrénergique. Ils peuvent notamment provoquer une hypertension artérielle prolongée dose-dépendante et un allongement de l'intervalle QT. Ces

effets sont surtout observés avec la venlafaxine. Il est ainsi recommandé de mesurer la pression artérielle avant et lors d'un traitement par IRSNA (75) (86). En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, il faut être vigilant avec la duloxétine qui est un inhibiteur modéré du CYP2D6 (75).

Concernant les antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques), lorsqu'ils sont prescrits chez le sujet âgé, ils sont initiés à des doses inférieures à celles de la population de moins de 65 ans, ces doses pouvant par la suite être augmentées (parfois au même niveau que la population plus jeune), tout en contrôlant le niveau d'exposition au médicament par des prises de sang (46). Ces médicaments peuvent provoquer des troubles du rythme dont des arythmies cardiaques, des tachycardies ou hypotensions orthostatiques. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont des problèmes cardiaques ou pouvant présenter des interactions médicamenteuses, comme cela est souvent le cas chez les personnes âgées. Une surveillance électrocardiographique peut alors être conseillée. Les tricycliques agissent de façon similaire à des médicaments antiarythmique de classe Ia (quinidine, disopyramide...) et par conséquent peuvent présenter un effet toxique sur la conduction cardiaque et allonger l'intervalle QT.

Les imipraminiques peuvent également altérer la mémoire et l'attention voire même provoquer un délire à cause de leurs effets anticholinergiques. Ceci peut être particulièrement observé chez les patients âgés, ayant des comorbidités ou prenant un autre médicament anticholinergique. Ces états confusionnels peuvent être le reflet d'un taux sanguin de tricyclique élevé qui peut être amélioré en réduisant la dose.

En plus de ces effets neurologiques potentiellement délétères, de nombreuses études associent les imipraminiques à un risque accru de chutes, pouvant avoir de graves conséquences chez la personne âgée.

Les imipraminiques et les IMAO sont les antidépresseurs qui ont le potentiel d'interactions médicamenteuses le plus élevé ainsi qu'une toxicité et un potentiel de létalité plus élevés en cas d'overdose. L'association de ces deux classes d'antidépresseurs est d'ailleurs contre-indiquée en France (75).

#### 2.2.4 DELAI D'ACTION ET REEVALUATION DU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

Les traitements antidépresseurs présentent plusieurs limites thérapeutiques dont un délai d'action long. En effet, il est clairement démontré que quelque-soit la classe pharmacologique, les antidépresseurs nécessitent entre 4 à 6 semaines pour que les premiers signes cliniques apparaissent. Ce délai peut cependant être prolongé de 6 à 12 semaines chez la personne âgée (47).

Le traitement d'attaque par antidépresseur dure au moins 6 semaines et la phase de maintien au moins 1 an. Le traitement doit être réévalué quelques jours après son initiation puis 2 et 4 semaines après pour évaluer ses effets et contrôler le risque suicidaire. Cette réévaluation régulière doit se faire d'autant plus chez le sujet âgé de par les effets indésirables plus fréquents dans cette catégorie de la population (comme la perte osseuse, syndrome sérotoninergique, effets anticholinergiques, hypotension orthostatique, effets cardiovasculaires, nausées, somnolence, risque de chutes et de fractures, hyponatrémie pouvant induire une confusion). En plus de vérifier l'efficacité et tolérance du traitement, il faudra contrôler régulièrement la pression artérielle, l'apparition ou aggravation de troubles de l'équilibre et la natrémie (29).

L'arrêt du traitement se fait de façon progressive, cette phase durant la plupart du temps entre 1 et 6 mois (29).

#### 2.2.5 NON-REPONSE OU REPONSE PARTIELLE AU TRAITEMENT

Suite à un premier traitement par antidépresseur, deux tiers des patients n'ont pas de rémission : dans ce cas on peut augmenter les doses, changer de classe d'antidépresseur ou utiliser un traitement non médicamenteux en complément ou en remplacement du traitement par antidépresseur. En ce qui concerne le traitement d'entretien, on recommande l'arrêt du traitement un an après l'obtention de la rémission lorsque la personne âgée n'a eu qu'un épisode dépressif. Si le nombre d'épisodes dépressifs est supérieur à un, on préconise de continuer le traitement : 2 ans s'il y a eu 2 épisodes de dépression, 3 ans voire à vie s'il y a eu 3 épisodes de dépression ou plus. Les préférences du patient, la gravité des épisodes dépressifs, le nombre d'années entre deux épisodes dépressifs, le nombre et gravité des effets indésirables des traitements sont aussi pris en compte (46).

En ce qui concerne le traitement, certaines études ont montré que les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo pour traiter les personnes âgées et que ces dernières ont un taux de réponse ou de rémission similaire aux adultes plus jeunes. D'autres études montrent au contraire un manque d'efficacité des antidépresseurs chez les personnes de plus de 65 ans ainsi qu'une diminution de l'efficacité avec l'avancée en âge. Cette moindre efficacité peut être expliquée par la présence de comorbidités chez le sujet âgé ainsi que par la prescription de doses sous-optimales d'antidépresseurs par les médecins (27) (46).

On peut également noter que la dépression des personnes âgées est souvent sous-traitée et ceci est associé à un mauvais pronostic (46).

## 2.2.6 OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

De plus, le manque d'adhésion au traitement (diminution de l'observance) par la personne âgée constitue un frein à une prise en charge efficace de la dépression. Il existe différents types de facteurs associés à l'adhésion au traitement : les facteurs modifiables, potentiellement modifiables et non modifiables. Parmi les facteurs modifiables on retrouve : les attitudes (perception de l'efficacité et préférence du type de traitement, idées sur l'étiologie de la dépression qui, parfois, n'est pas considérée comme une pathologie), croyances (spirituelles et religieuses) et normes sociales du patient (stigmatisation...). Parmi les facteurs potentiellement modifiables on a : l'anxiété et autres comorbidités, la consommation de substances, l'état cognitif, la polymédication, le soutien social et coût du traitement. Les facteurs non modifiables sont, quant à eux, le sexe du patient. Tous ces facteurs doivent donc être pris en compte dans les stratégies d'amélioration de l'adhésion du patient au traitement, ces stratégies devant être multidimensionnelles. Ceci passe notamment par une meilleure éducation du patient, de ses proches et des soignants afin d'améliorer le diagnostic, traitement et adhésion du patient aux soins (87).

## 2.3 VIEILLISSEMENT ET PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES TRAITEMENTS ANXIOLYTIQUES ET ANTIDEPRESSEURS

Il faut garder à l'esprit que, chez nos aînés, la pharmacocinétique est modifiée. Ceci a notamment pour conséquence d'augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables liés au traitement.

### 2.3.1 ABSORPTION

Tout d'abord, l'absorption des médicaments. Avec l'avancée en âge, les mécanismes de résorption sont plus ou moins efficaces : la fraction résorbée peut être très réduite par rapport à la dose absorbée. C'est par exemple le cas des acides faibles : ils sont moins bien résorbés chez la personne âgée de par une diminution de la sécrétion acide au niveau gastrique. La vidange gastrique étant elle aussi ralentie, on observe un retard de résorption entraînant une diminution du pic plasmatique avec des concentrations en médicaments plus prolongées. Pour finir, la surface de résorption peut tout simplement être réduite, conduisant à une diminution de la fraction résorbée des médicaments. A l'inverse, la résorption peut être augmentée chez la personne âgée : la diminution de la perfusion sanguine au niveau digestif entraîne une augmentation du temps de transit et donc du temps de contact entre les médicaments et la muqueuse digestive.

### 2.3.2 DISTRIBUTION

Dans un second temps, la distribution des médicaments est modifiée. Les masses lipidiques et l'eau totale varient avec l'âge : certains organes tels que le rein et le foie voient leurs masses diminuer, l'eau totale diminue également tandis que la masse lipidique augmente chez le sujet âgé. Ce phénomène a pour conséquence une élévation de la concentration des médicaments hydrosolubles et un stockage accru des médicaments liposolubles, augmentant ainsi leur demi-vie. De plus, la diffusion tissulaire des médicaments peut être plus importante : la

fraction libre de certains médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques est augmentée due à une hypoalbuminémie ainsi qu'à une élévation des acides gras, souvent retrouvées avec l'avancée en âge. Tous ces éléments conduisent à des effets secondaires indésirables des psychotropes plus importants chez la personne âgée et à une amplification de leur toxicité.

### 2.3.3 METABOLISATION

En ce qui concerne la métabolisation des médicaments, on constate une diminution de la vitesse de formation des métabolites. Cette diminution de métabolisation est due à une diminution de la masse hépatique, de sa perfusion, à une diminution de la quantité d'enzymes hépatiques et par un moindre effet de premier passage hépatique.

### 2.3.4 ELIMINATION

Pour finir, l'élimination des médicaments peut aussi être réduite chez le sujet âgé de par une filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire amoindries. Il faut alors être vigilant quant au risque d'accumulation des médicaments à élimination rénale prédominante, augmentant une fois de plus le risque d'effets indésirables (30).

### 2.3.5 TOLERANCE DU TRAITEMENT CHEZ LA PERSONNE AGE

Chez la personne âgée, le traitement par antidépresseurs est moins bien toléré et à tendance à présenter plus de risque d'apparition d'événements indésirables. Ceci est dû à la présence de comorbidités médicales multiples ainsi que d'interactions médicamenteuses en raison de la polymédication (46).

Le risque avec l'arrêt ou la diminution de doses du traitement antidépresseur est l'apparition d'un syndrome de sevrage se traduisant par divers symptômes physiques et psychiques : syndrome pseudo-grippal, insomnie, nausées, déséquilibre, troubles sensoriels, hyperexcitation..., ces symptômes étant la plupart du temps légers et se résolvant

spontanément en une semaine environ. C'est pour cela que l'on préconise une réduction progressive des doses d'antidépresseur sur une période d'au moins 4 semaines, surtout pour les médicaments à courte demi-vie tels que la paroxétine et venlafaxine (46).

### 3. LE LIEN AVEC LA FRAGILITE CHEZ LA PERSONNE AGEE

#### 3.1 LA NOTION DE FRAGILITE CHEZ LA PERSONNE AGEE

##### 3.1.1 DEFINITION

Le vieillissement de la population représente une préoccupation importante : le nombre de personnes âgées de 65 ans ou plus devrait doubler, passant de 703 millions à 1,5 milliard, entre 2019 et 2050, atteignant une proportion de 16% dans le monde (88). Pour les personnes âgées de 60 ans et plus, ce pourcentage va atteindre 34%. Le nombre de personnes de 60 ans et plus dépasse le nombre d'enfants de moins de 5 ans, on estime que d'ici 2050 les personnes de plus de 60 ans seront plus nombreuses que les jeunes de 15 à 24 ans. De plus, environ 65% des personnes âgées vivront dans un pays à revenus faibles ou intermédiaires. Ce vieillissement de la population est plus rapide que dans le passé.

D'après l'OMS, le vieillissement se définit d'un point de vue biologique comme « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Ceux-ci entraînent une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès. Ces changements ne sont ni linéaires ni réguliers et ne sont pas étroitement associés au nombre des années ». A ces changements biologiques se rajoutent des transitions de vie tels que le départ à la retraite, le décès de proches, le changement de logement (hospitalisation, institutionnalisation...) (89).

On peut classer les personnes âgées selon 3 profils en fonction du contexte de santé, du profil psychologique, de l'environnement et de l'activité sociale (90) :

Personne âgée « robuste »	Personne âgée « fragile » et « pré-fragile »	Personne âgée « dépendante »
→ Personne autonome, sans pathologie chronique	→ Personne présentant des signes de déficience de certaines capacités fonctionnelles → État réversible lorsque ces critères de fragilité sont repérés et pris en charge	→ Personne ayant besoin de soins lourds et complexes

Tableau 6 : Classification des personnes âgées selon 3 profils : « robuste », « fragile » et « dépendante »

Ces différents profils sont représentés dans la figure suivante :

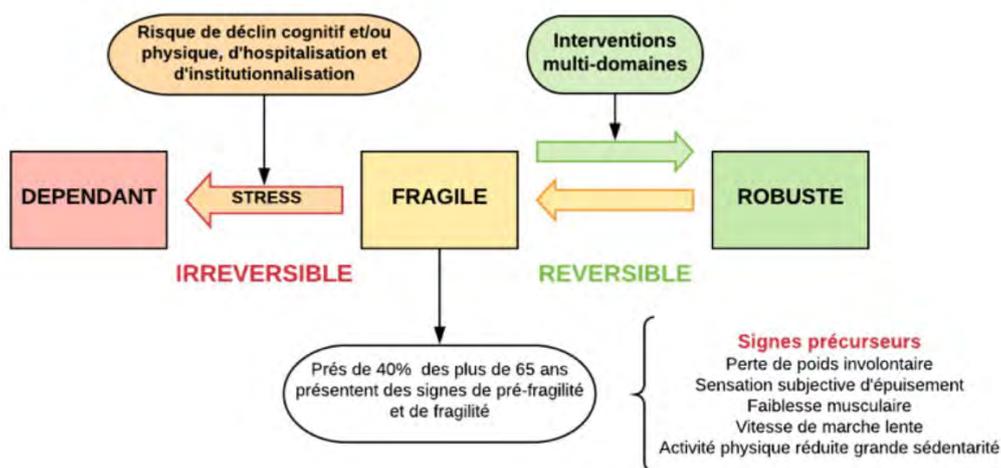


Figure 14 : Représentation des différents profils de personnes âgées lors du vieillissement. D'après Buchner et al. *Age Ageing* 25 :386-91, 1996

Avec ce vieillissement rapide de la population, on parle de plus en plus de la notion de fragilité. La fragilité peut être définie comme un état clinique dans lequel il y a une augmentation de la vulnérabilité d'un individu à développer une dépendance et/ou une mortalité accrue (les personnes âgées fragiles ont un risque de décès 6 fois plus élevé que les personnes âgées

robustes (91)) lorsqu'il est exposé à un facteur de stress. Cette fragilité peut survenir à la suite de diverses maladies et conditions médicales. Ces personnes fragiles mobilisent une part importante des ressources communautaires, de l'hospitalisation et des maisons de retraite (92). La Société Française de Gérontologie et Gériatrie (SFGG) a défini en 2011 la fragilité comme étant un syndrome clinique : « Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome » (93).

Il est nécessaire de repérer et prendre en charge de façon précoce cet état de fragilité par des interventions multi-domaines. En effet, cet état de fragilité étant réversible, la personne âgée peut retrouver un état de robustesse. Une intervention rapide auprès de ces personnes fragiles permettra ainsi d'améliorer leur qualité de vie et de réduire les coûts des soins (92). Néanmoins, lorsqu'une personne âgée déjà fragile subit un stress (hospitalisation, institutionnalisation, déclin cognitif ...) elle peut basculer dans la dépendance. Ce basculement dans la dépendance est irréversible.

Il faut ainsi promouvoir le « bien vieillir » afin de prévenir au mieux la dépendance. Selon l'OMS, ce vieillissement en bonne santé ne se limite pas à l'absence de maladies mais il prend en considération le développement et maintien des capacités fonctionnelles permettant aux personnes âgées de jouir d'un état de bien-être (on parle d'espérance de vie sans incapacités) (94).

### 3.1.2 LA FRAGILITE EN QUELQUES CHIFFRES

Le vieillissement de la population peut notamment s'expliquer par l'augmentation de l'espérance de vie, qui s'accompagne d'une augmentation du nombre d'années vécues dans un état de dépendance.

Ici nous nous concentrons sur les chiffres de deux enquêtes nationales, menées afin d'estimer la prévalence de la fragilité et de la multimorbidité chez les personnes non-dépendantes de plus de 55 ans. L'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS), a été réalisée en 2012 par l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé (IRDES) auprès des assurés sociaux. L'enquête Handicap Santé Ménage (HSM) a été menée en 2008 par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et la DREES. Cette enquête surreprésente les personnes en situation de handicap afin de mener des études chez cette population. La fragilité a été évaluée via les 5 critères de Fried (développés plus loin) et la multimorbidité via le nombre de pathologies regroupées par appareil (la personne est considérée comme multimorbide si elle présente au moins 2 pathologies appartenant à des appareils différents). Les résultats de ces enquêtes sont présentés en *figure 15* (95) :

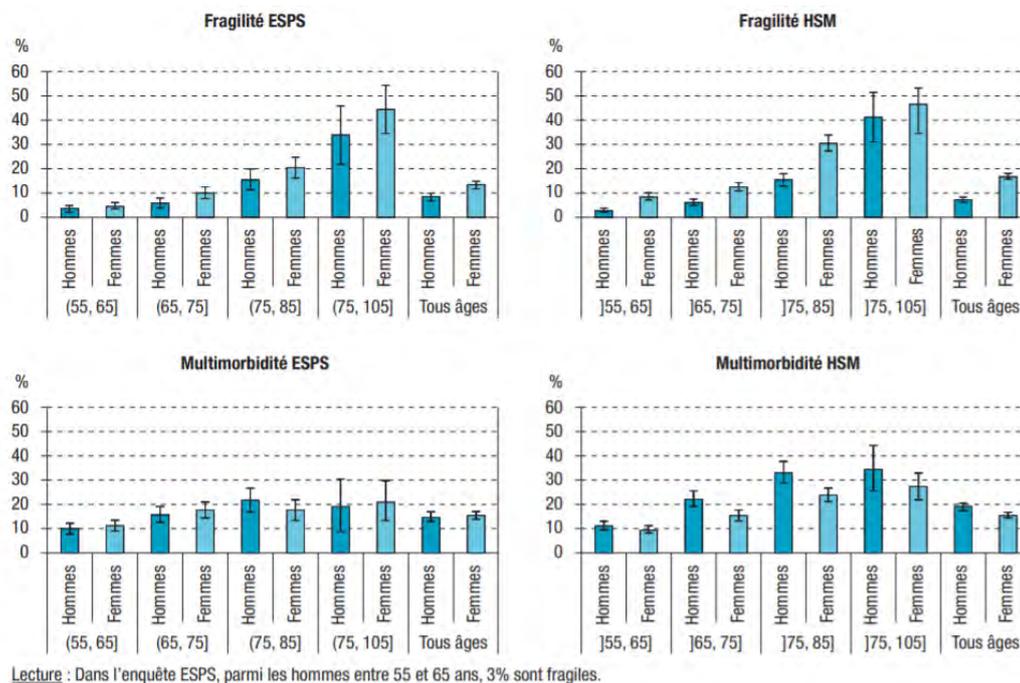


Figure 15 : Prévalence de la fragilité et de la multimorbidité en fonction de l'âge et du sexe chez les personnes robustes de plus de 55 ans, résultats des enquêtes ESPS 2012 et HSM 2008 en France (95)

Les résultats de ces enquêtes montrent que la prévalence de la fragilité est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, que ce soit dans l'enquête ESPS (13,2% de femmes de plus de 55 ans fragiles contre 8,3% d'hommes) ou HSM (16,4% de femmes de plus de 55 ans fragiles contre 7,2% d'hommes). On peut aussi observer que la prévalence de la fragilité augmente avec l'âge et atteint quasiment plus de 40% chez les plus de 85 ans dans les deux enquêtes. Au final, on estime que la prévalence de la fragilité des personnes non-dépendantes de plus de 55 ans en France est comprise entre 10 et 13%. Concernant la multimorbidité, elle est quasiment identique entre les femmes de plus de 55 ans (15%) et les hommes du même âge (14,3%) dans l'enquête ESPS (pour la tranche d'âge 75-85 ans cependant c'est l'inverse, la multimorbidité est plus importante chez les hommes). Dans l'enquête HSM la prévalence de la multimorbidité est plus élevée chez les hommes de plus de 55 ans (18,7%) que chez les femmes (15,2%). De plus, la prévalence de la multimorbidité augmente elle aussi avec l'âge dans les deux enquêtes (elle est comprise entre 20 et 30%).

En résumé, 22 à 25% de la population non-dépendante de plus de 55 ans est soit fragile, soit multimorbide. Ceci signifie que 4,5 à 5 millions de personnes sont à haut risque de perte d'autonomie en France.

Il a également été observé que les caractéristiques des personnes en fonction de leur état de fragilité et/ou comorbidité étaient relativement similaires entre les deux enquêtes. Les personnes fragiles et comorbides possèdent de nombreux facteurs de risque socioéconomiques (un âge élevé, un faible niveau d'études et un faible revenu), une importante détresse psychologique et une limitation dans les IADL. Les personnes fragiles non multimorbides étaient majoritairement des femmes âgées avec un faible niveau d'étude, une mauvaise santé mentale et des limitations importantes dans les IADL. A l'inverse, les personnes multimorbides non fragiles étaient principalement des hommes plutôt jeunes, fumeurs ou anciens fumeurs qui consomment de l'alcool (95).

De plus, il est intéressant de noter que les personnes âgées fragiles sont de plus grands consommateurs de médicaments, que ce soit en valeur (une personne fragile dépense en moyenne 287€ de plus par an pour les médicaments qu'une personne robuste) ou en nombre de boîtes de médicaments (17 boîtes de médicaments supplémentaires par an pour les personnes fragiles par rapport aux personnes robustes), comme le montrent les *figures 16 et 17* suivantes (enquête ESPS 2012, menée chez des sujets âgés de 65 ans et plus) :

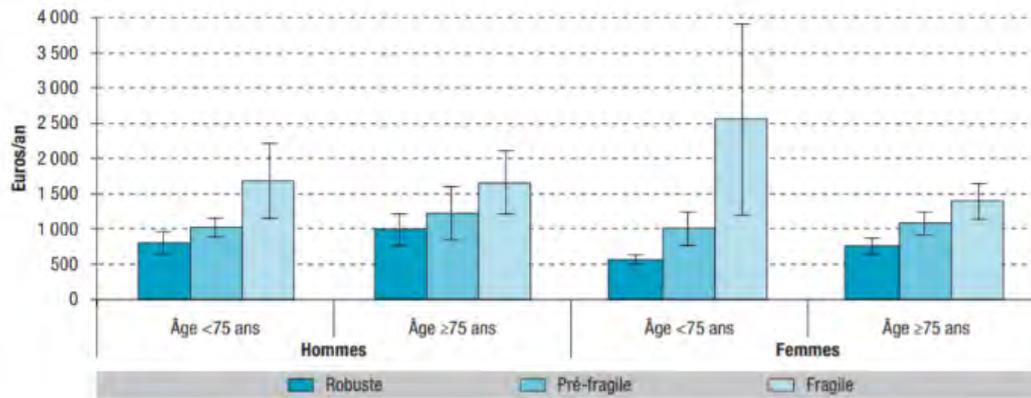


Figure 16 : Dépense ambulatoire de médicaments par individus en 2012 en fonction du statut robuste, pré-fragile et fragile (95)

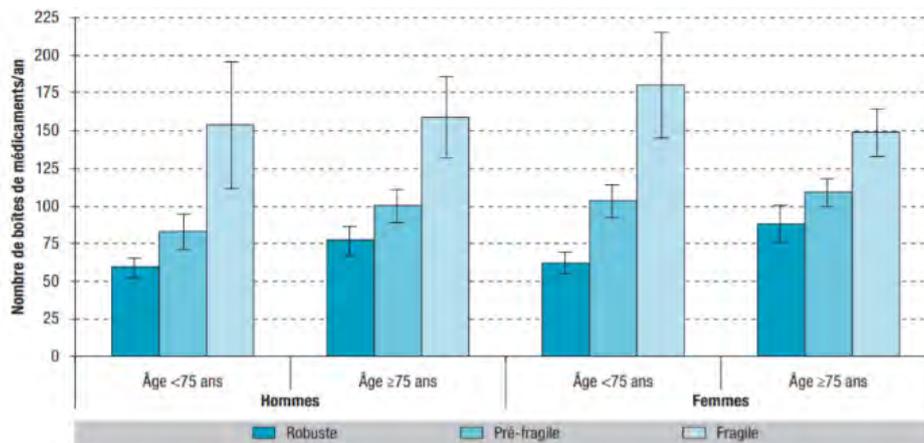


Figure 17 : Nombre de boîtes de médicaments délivrées par individus en 2012 en fonction du statut robuste, pré-fragile et fragile (95)

On peut ainsi noter que les personnes fragiles consomment plus de médicaments que les personnes pré-fragiles qui elles-mêmes consomment plus de médicaments que les personnes robustes. Cette consommation accrue de médicaments s'accompagne d'une augmentation d'effets indésirables et d'iatrogénie. On peut ainsi se questionner sur le rôle des médicaments dans le processus de fragilisation qui intervient dans une population âgée, plus vulnérable à l'iatrogénie. Une étude a ainsi montré que les personnes âgées hospitalisées présentant des critères de fragilité avaient plus d'accidents iatrogènes médicamenteux (environ 15%) que les sujets robustes (95).

### 3.1.3 DEPISTAGE DE LA FRAGILITE

Il existe plusieurs modèles de repérage de la fragilité. Nous n'allons pas tous les citer mais uniquement nous focaliser sur quelques-uns.

#### 3.1.2.1 CRITERES DE FRIED (2001)

Ce modèle est fondé sur une approche phénotypique de la fragilité. Il évalue la présence chez les personnes de 65 ans et plus de 5 critères :

- Perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou  $\geq 5\%$  du poids) depuis 1 an
- Épuisement ressenti par le patient
- Vitesse de marche ralentie ( $< 0,8\text{m/s}$ )
- Baisse de la force musculaire (mesurée par la force de préhension au niveau du poignet)
- Sédentarité (mesurée via les dépenses énergétiques notamment) (93) (96)

On classe ensuite les personnes en fonction du nombre de critères cochés :

- ➔ 0 critère : personne robuste
- ➔ 1 à 2 critères : personne pré-fragile
- ➔ 3 critères et plus : personne fragile (90)

Ce modèle de mesure de la fragilité possède l'avantage d'avoir un nombre réduit d'indicateurs des incapacités et des maladies. Cependant, il possède l'inconvénient d'avoir une approche uniquement physique de la fragilité (97).

#### 3.1.2.2 ECHELLE DE ROCKWOOD (2005)

Ce système de mesure aborde la fragilité de façon multidimensionnelle (médico-psychosociale). Il regroupe de nombreux indicateurs de nature très différente : paramètres médicaux (pathologies aiguës et chroniques, pluri médication, malnutrition, troubles de la marche/équilibre, troubles sensoriels, troubles sphinctériens...), psychologiques (dépression) et cognitif (mémoire). On peut ensuite classer les individus en 9 catégories selon les résultats :

très en forme, en forme, se débrouille bien, vulnérable, légèrement fragile, modérément fragile, sévèrement fragile, très sévèrement fragile, en phase terminale. Cependant ce modèle peut être lourd à utiliser et ne distingue pas la fragilité des comorbidités et des incapacités (96) (97).



Figure 18 : Echelle de la fragilité clinique. D’après K. Rockwood et al A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people 173 (5) : 489-495, 2005 (98)

### 3.1.2.3 ECHELLE FRAIL

L’échelle FRAIL est un outil de dépistage de la fragilité utilisant un questionnaire simple et rapide. Il comporte 5 questions :

- Fatigue : êtes-vous fatigué ?
- Résistance : vous ne pouvez pas monter un étage d’escalier ?
- Aérobie : vous ne pouvez pas marcher 100 mètres ?
- Maladie : avez-vous plus de 5 maladies ?

- Perte de poids : avez-vous perdu plus de 5% de votre poids au cours des 6 derniers mois ?

→ Mnémotechnique en anglais **F**atigue, **R**esistance, **A**erobic, **I**llnesses, **L**oss of weight

Pour l'interprétation du score, si celui-ci est supérieur ou égal à 3 la personne est fragile, si le score est compris entre 1 et 2 la personne est pré-fragile et si le score est de 0 la personne est robuste (92).

#### 3.1.2.4 QUESTIONNAIRE DU GERONTOPOLE DE TOULOUSE

Ce questionnaire, créé par le Gérontopôle de Toulouse, a été validé par la SFGG et le Conseil National Professionnel de Gériatrie (CNPG) pour le repérage de la fragilité. Il peut être utilisé par le médecin traitant ou par un autre soignant de premier recours (infirmier, pharmacien...). Ce questionnaire s'adresse aux personnes âgées de 65 ans et plus, autonomes et sans pathologie aigue. Il comporte 6 questions, est simple et rapide à utiliser. Si la réponse à une des questions est « oui » et si l'évaluateur estime que le patient est fragile, une évaluation approfondie pourra alors être proposée (93).

Personne à prévenir pour le RDV : Nom : Lien de parenté : Tél : Nom du médecin traitant : Tél : Email : Nom du médecin prescripteur : Tél :		<b>Informations patient</b> Nom : Nom de jeune fille : Prénom : Date de naissance : Tél : Adresse :
---	---	---

## PROGRAMMATION HÔPITAL DE JOUR D'ÉVALUATION DES FRAGILITÉS ET DE PRÉVENTION DE LA DÉPENDANCE

*Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL ≥ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.*

REFÉRAGE			
	Oui	Non	Ne sait pas
Votre patient vit-il seul ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :**

Votre patient vous paraît-il fragile :  OUI  NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour :  OUI  NON

PROGRAMMATION	
Dépistage réalisé le :	Rendez-vous programmé le :
Médecin traitant informé : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
<b><u>Pour la prise de rendez-vous :</u></b>	
Contacter par e-mail : <a href="mailto:geriatga.evalide@chu-toulouse.fr">geriatga.evalide@chu-toulouse.fr</a>	
Faxer la fiche et remettre l'original au patient (le centre d'évaluation contactera le patient dans un délai de 48 heures).	
Si nécessité d'un transport VSL, merci de faire la prescription.	

Figure 19 : Outil de dépistage de la fragilité élaboré par le Gérotopôle de Toulouse (93)

### 3.1.2.5 ICOPE

Le programme ICOPE (Integrated Care for Older People, soins intégrés pour les personnes âgées en français) a récemment été développé par le Gérotopôle de Toulouse en collaboration avec l'OMS. Ce programme favorise une approche intégrée de la santé, prenant en compte les capacités, les pathologies associées, l'environnement et le mode de vie du sujet.

L'objectif est de proposer un plan de soins centré sur le patient en le rendant acteur de sa prise en charge et de son suivi.

ICOPE permet d'évaluer et de suivre les capacités intrinsèques des personnes autonomes de 60 ans et plus, afin de prévenir la perte d'autonomie et le basculement dans la fragilité et la dépendance. Ces capacités intrinsèques représentent l'ensemble des capacités physiques et mentales d'une personne, recouvrant 6 domaines : la mémoire, la nutrition, l'état psychologique, la mobilité, la vue et l'audition.

Le programme ICOPE est composé de 5 Steps (étapes) :

- Step 1 : Dépistage via l'outil d'évaluation ICOPE MONITOR
- Step 2 : Évaluation plus approfondie d'une perte de fonction lorsqu'elle est détectée lors du Step 1 (réalisé par une infirmière ou une infirmière du protocole de coopération fragilité ou de pratique avancée ou par le médecin traitant)
- Step 3 : Conception du plan de soins personnalisé entre l'infirmière, le médecin traitant et le médecin gériatre
- Step 4 : Fléchage du parcours de soins et suivi du plan d'intervention
- Step 5 : Implication des collectivités et soutien aux aidants afin de prévenir la dépendance

Afin de réaliser le Step 1, le Gérontopôle de Toulouse a développé une application mobile : ICOPE MONITOR ainsi que le robot conversationnel ICOPEBOT (99) (100). L'application ICOPE MONITOR propose un questionnaire évaluant les capacités intrinsèques de la personne âgée (*Figure 20*). Après la réalisation du Step 1 via le questionnaire d'ICOPE MONITOR, si aucune anomalie n'a été détectée, le professionnel donnera simplement des conseils généraux. Si une anomalie a été détectée mais que celle-ci est déjà connue et prise en charge de façon adaptée, les conseils donnés seront plus ciblés. Si une nouvelle anomalie est détectée, on conseillera à la personne âgée de prendre rendez-vous auprès de son médecin traitant (ou alors la prise de rendez-vous se fera de façon immédiate) (101).

Fonctions	Tests	Résultats
<b>Cognition</b>	1. Avez-vous des problèmes de mémoire ou d'orientation?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Avez-vous constaté une aggravation de ces troubles ces 4 derniers mois?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	3. Apprentissage de 3 mots : Citron, clé, ballon	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	4. Orientation temporo-spatiale : Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?	
	- Année - Jour de la semaine - Mois - Jour du mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Nutrition</b>	1. Perte de poids : Avez-vous perdu involontairement au moins 3kg au cours des 3 derniers mois ?	Poids actuel : ..... Kg <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Avez-vous perdu de l'appétit récemment ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Cognition</b>	Rappel des trois mots: Mot 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Mot 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Mot 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Vision</b>	Avez-vous des problèmes avec vos yeux ? difficultés en vision de loin, à lire, pathologie oculaire ou médicament (ex diabète, HTA)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Audition</b>	<b>Test de Whisper (test de chuchotement)* :</b>	
	- Oreille droite capable de répéter 3 mots - Oreille gauche capable de répéter 3 mots	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Psychologie</b>	Au cours des deux dernières semaines:	
	1. Vous êtes-vous senti déprimé ou sans espoir ? 2. Avez-vous trouvé peu d'intérêt ou une perte de plaisir à faire les choses ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Mobilité</b>	<b>Test de lever de chaise** :</b>	Temps en sec.....
	1. Réalisation des cinq levers?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Si non, combien de levers de chaise réalisés? ..... 3. Si aucun, le patient est-il capable de se lever d'une chaise en s'aidant des bras mais sans aide d'autrui ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Figure 20 : Questionnaire Step 1 de l'application ICOPE MONITOR (101)

Pour le test de Whisper, il faut se placer derrière le sujet, lui demander de placer un doigt sur le tragus de l'oreille gauche, chuchoter un mot contenant 2 syllabes distinctes vers l'oreille droite et demander au patient de répéter le mot. Il faudra faire de même avec l'autre oreille.

Concernant le test de lever de chaise, il faut demander au patient de se lever d'une chaise 5 fois de suite le plus rapidement possible avec les bras croisés sur la poitrine. Le résultat est considéré comme normal si le sujet effectue les 5 levers en moins de 14 secondes (101).

L'enjeu est de permettre au professionnel d'évaluer et de suivre l'évolution des fonctions et de former le senior à s'autoévaluer dans le cadre de son suivi. Toutes les données saisies dans l'application mobile sont directement collectées dans une base de données sécurisée et en cas de perte de fonction chez le sujet, une alerte est générée automatiquement.

En conclusion, ce repérage de la fragilité est important, il permet de prédire le risque de perte d'autonomie, de chutes, d'institutionnalisation, d'hospitalisations et de décès chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans un délai de 1 à 3 ans. Pour que la fragilité puisse être

réversible ce dépistage ne constitue qu'une première étape, il faut ensuite mettre en place des interventions gériatriques avec une coopération entre les différents acteurs de soins. Celles-ci passent notamment par l'adaptation de la prise en charge des comorbidités et l'ajustement de la prise en charge lors d'hospitalisations. Il faut bien retenir que le dépistage de la fragilité ne cible pas les personnes âgées atteintes d'une pathologie sévère à l'origine d'une perte d'autonomie (accident vasculaire cérébral, démence, insuffisance cardiaque...). Pour ces personnes, il vaut mieux directement réaliser une Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS, approche multidimensionnelle et interdisciplinaire faisant le bilan des modifications médicales, psychosociales et des incapacités fonctionnelles des personnes âgées (102)). Il s'agit d'une évaluation longue, s'effectuant la plupart du temps en hôpital de jour et nécessitant de nombreuses compétences gériatriques (93).

## 3.2 LES PATHOLOGIES ANXIODEPRESSIVES ET LEURS TRAITEMENTS FRAGILISENT LA PERSONNE AGÉE

### 3.2.1 TROUBLES ANXIODEPRESSIFS ET FRAGILITE

#### 3.2.1.1 TROUBLES ANXIEUX ET FRAGILITE

L'anxiété chez la personne âgée est un facteur de risque de survenue de fragilité.

Une étude menée chez des personnes âgées de plus de 60 ans a notamment montré l'existence de ce lien. En effet, les résultats de cette étude (présentés en *tableau 7*), montrent une fragilité croissante lorsque les scores d'anxiété augmentent (résultats statistiquement significatifs). L'anxiété est mesurée par l'échelle HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale) comportant 7 items : plus le score augmente, plus l'anxiété est importante (103).

N	HADS-A SCORE	
267	4.54	Robustes
221	5.86	Pré-fragiles
34	8.09	Fragiles

Tableau 7 : Statut de fragilité selon les scores moyens d'anxiété (103)

Cette fragilité accrue peut être due à de l'insomnie, qui est plus fréquente chez les sujets âgés atteints de TAG que chez les sujets sains. En effet, de nombreux patients âgés anxieux déclarent avoir des troubles du sommeil (difficulté à s'endormir, difficulté à rester endormi ou sommeil agité).

Une étude s'est notamment intéressée à ce sujet : le type et la gravité des troubles du sommeil ont été évalués chez 110 personnes âgées de 60 à 94 ans, atteintes ou non de TAG. L'indice de gravité de l'insomnie (Insomnia Severity Index, ISI) a pour cela été utilisé. Ce questionnaire est basé sur les critères du DSM-IV pour l'insomnie (évaluation de la gravité des problèmes d'endormissement, de maintien du sommeil, impact sur le quotidien et la qualité de vie...). Les résultats de cette étude indiquent que les personnes diagnostiquées avec un TAG avaient un degré significativement plus élevé de symptômes d'insomnie (51,6% d'insomnie modérée ou sévère) par rapport au groupe constitué de personnes inquiètes mais sans diagnostic de TAG (21,1% d'insomnie modérée ou sévère) ou par rapport au groupe contrôle (4,8% d'insomnie modérée ou sévère). Cette augmentation d'insomnie chez les patients âgés atteints de TAG pourrait être due à une hypervigilance et hyperexcitation du SNC causées par le TAG lui-même (104).

De plus, l'anxiété chez les personnes âgées pourrait favoriser l'apparition de pathologies cardiovasculaires, augmentant ainsi le risque de fragilité. En effet, certaines études suggèrent que l'anxiété chronique pourrait favoriser l'évolution de l'athérosclérose carotidienne et que l'anxiété phobique, le TAG et le TP seraient des facteurs prédictifs d'infarctus du myocarde et/ou de décès par arrêt cardiaque. Certains facteurs psychologiques tels que l'anxiété pourraient aussi être associés à une diminution du contrôle autonome du cœur, induisant une variabilité accrue de la pression artérielle avec des effets sur l'endothélium coronaire. Chez les personnes présentant un stress émotionnel, l'activité amygdalienne est associée à une inflammation artérielle, ce qui peut être de mauvais pronostic au niveau cardiovasculaire. On

peut également noter que les habitudes liées aux troubles anxieux chez certains patients (consommation d'alcool et tabac), peuvent augmenter le risque de progression des pathologies cardiovasculaires (105) (106) (107).

Pour finir, les sujets âgés présentant des symptômes d'anxiété seraient plus susceptibles de développer une démence et des troubles cognitifs de la mémoire à court terme, d'après certains auteurs (108) (109). Une étude de suivi chez 1 425 femmes d'âge moyen de 82,8 ans, a montré que les participantes présentant de légers symptômes anxieux au départ étaient significativement 1,58 fois plus susceptibles de développer une démence au bout des 5 ans de suivi par rapport aux participantes ne présentant aucun trouble anxieux. Néanmoins, pour les femmes présentant des symptômes anxieux modérés à sévères, le risque de développer une démence lors du suivi n'est pas statistiquement significatif. De plus, les résultats présentant le lien entre l'anxiété incidente et la démence n'étaient pas statistiquement significatifs (109).

#### 3.2.1.2 DEPRESSION ET FRAGILITE

La dépression tardive et la fragilité sont liées, avec notamment la présence de symptômes communs (perte de poids, fatigue, diminution des activités quotidiennes...). De plus, il a été établi que les symptômes dépressifs augmentent de façon proportionnelle au nombre d'éléments caractéristiques de la fragilité.

Une étude nordique a notamment évalué certaines caractéristiques de la fragilité (force de préhension, vitesse de marche, fatigue, niveau d'activité physique) et les symptômes dépressifs chez 1 027 personnes âgées de 75 ans et plus pendant une durée de 11 ans. Les résultats de cette étude montrent que le groupe de personnes âgées déprimées possédaient plus de caractéristiques de fragilité que le groupe non déprimé et que les IALD étaient plus altérées dans le groupe déprimé. Le nombre de maladies chroniques étaient également supérieur dans ce groupe, tout comme le taux de mortalité (54% contre 45% dans le groupe non déprimé). Cette étude met également en avant une différence entre les hommes et les femmes : les femmes présentaient des symptômes dépressifs plus importants, une plus grande altération des IADL, une vitesse de marche et un niveau d'activité physique inférieurs et une fatigue plus importante que les hommes. Cependant, le taux de mortalité était supérieur chez les hommes (55% contre 41% chez les femmes) (91).

D'autres études se sont intéressées à la corrélation entre la dépression et la fragilité chez les personnes âgées. Une méta-analyse a étudié la prévalence et l'incidence de la fragilité chez les personnes âgées souffrant de dépression et/ou symptômes dépressifs. Le groupe contrôle était constitué de personnes pré-fragiles ou robustes. Dans cette méta-analyse, 8 études portant sur la prévalence de la fragilité chez les personnes déprimées ont été retenues. Elles comprenaient 2 167 personnes âgées souffrant de dépression (âge moyen de 69,3 ans). Ce groupe a été comparé à 14 932 personnes âgées non déprimées. Sur les 2 167 sujets déprimés, la prévalence de la fragilité a été estimée à 40,40% et ces sujets avaient un risque significativement accru d'être fragiles par rapport aux témoins (Odds Ratio (OR) = 4,07).

En ce qui concerne l'incidence de la fragilité chez les sujets âgés, 4 études ont été retenues. Ces études ont un suivi moyen de 2,87 ans chez 6 404 sujets déprimés, comparés à 51 610 participants non déprimés. L'OR était de 3,72, ce qui signifie que l'incidence de la fragilité était plus importante dans le groupe déprimé par rapport au groupe témoin. En résumé, cette méta-analyse suggère que les personnes âgées souffrant de dépression sont 4 fois plus susceptibles d'être fragiles comparées à des personnes âgées non déprimées (110). De plus, non seulement la fragilité est plus présente chez les personnes âgées déprimées, mais cette comorbidité est associée à des taux de mortalité plus élevés. On peut également noter que ce phénotype de personne âgée fragile déprimée est la traduction sur le plan clinique d'un vieillissement biologique plus important (111).

La dépression peut ainsi prédire des indicateurs de fragilité. Ceci s'explique notamment par la diminution des liens sociaux, de la vitesse de marche et de l'activité physique et par l'augmentation de la sédentarité, du risque de chute, de la perte de poids et malnutrition chez la personne âgée déprimée. Tous ces éléments contribuent aux symptômes affectifs de la dépression tels que la tristesse et l'anhédonie. Outre la fragilité physique, la dépression peut être associée à une déficience cognitive contribuant, elle aussi, à l'apparition d'une fragilité (110). Le phénotype de la personne âgée fragile déprimée peut être représenté par la *figure 21* suivante (111) :

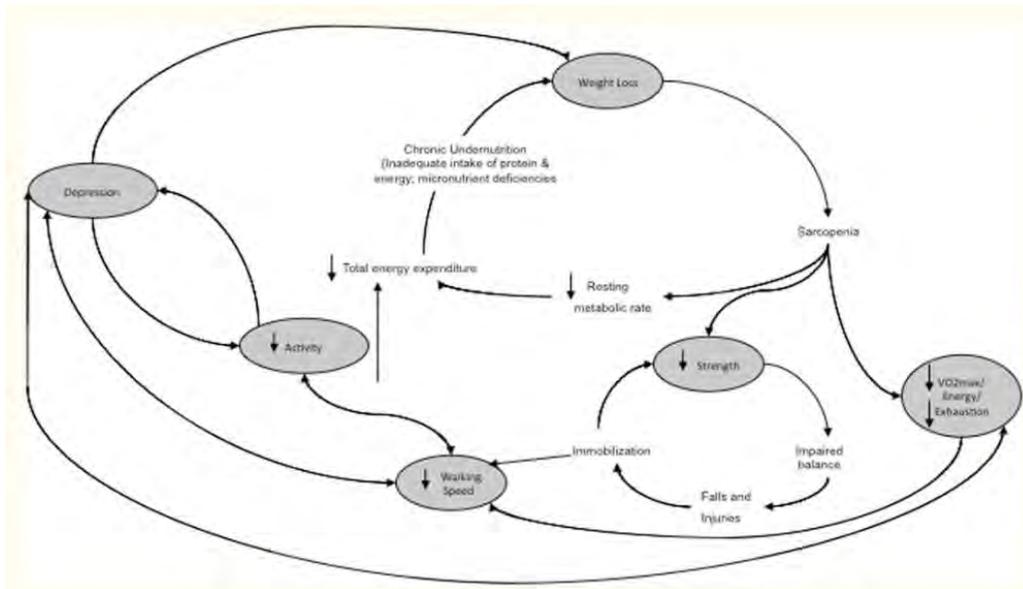


Figure 21 : Cycle du phénotype fragile déprimé, adapté du cycle de fragilité original publié dans Fried et al. 2001 dans le *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*

Différents éléments peuvent expliquer les niveaux élevés de comorbidité entre la dépression et la fragilité, comme des facteurs de risque ou des voies physiopathologiques communes. Parmi ces éléments, on retrouve l'inflammation chronique, le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et la dérégulation de l'axe HHS (110). Par exemple, certaines études ont mis en évidence chez les personnes fragiles et pré fragiles une inflammation accrue, se traduisant par des taux significativement plus élevés de CRP et d'interleukine 6 (IL-6), également élevée chez les personnes dépressives en fin de vie, par rapport aux personnes robustes (112). Ces cytokines inflammatoires sont également associées à une diminution de la masse musculaire et de la force, à une apathie, humeur dépressive et déficience cognitive (111). D'autres données indiquent que le stress oxydatif serait augmenté chez les personnes âgées fragiles, en association avec des taux d'antioxydants plus faibles (113). Un dysfonctionnement mitochondrial a été observé dans la maladie dépressive : des biopsies musculaires de patients déprimés montrent une diminution de production d'adénosine triphosphate (ATP, principale source énergétique du corps). De plus, la respiration mitochondriale est significativement altérée dans certaines populations cellulaires par rapport à des témoins, ce qui est fortement corrélé au symptôme de fatigue. Une diminution de l'activité, de la mobilité et des niveaux énergétiques correspond à la présentation clinique de la dépression mais aussi de la fragilité. D'autre part, un

dysfonctionnement du système dopaminergique chez les personnes âgées (diminution du niveau de dopamine, de la densité des récepteurs et du transporteur de la dopamine) est associé à un ralentissement cognitif et moteur ainsi qu'à une anhédonie (111). La dépression peut aussi entraîner une carence en vitamine D, de part une moindre exposition au soleil (diminution des sorties en extérieur), un apport alimentaire plus faible et une augmentation du tabagisme. Cette carence vitaminique peut jouer un rôle dans l'apparition de la fragilité (110). Pour finir, les troubles du sommeil provoqués par la dépression (insomnie, réveils matinaux, sommeil de mauvaise qualité...) entraînent une somnolence diurne et une nycturie à l'origine de chutes chez la personne âgée (114).

### 3.2.2 MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS, BENZODIAZEPINES ET FRAGILITE

#### 3.2.2.1 ANTIDEPRESSEURS ET FRAGILITE

Afin d'étudier le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et l'incidence de la fragilité chez les personnes âgées, une étude de cohorte prospective d'une durée de 3 ans, la Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS), a été réalisée. Cette dernière incluait 27 652 femmes robustes âgées de 65 à 79 ans. 4 groupes ont été créés :

- Non-consommatrices d'antidépresseurs sans symptômes dépressifs (groupe témoin)
- Non-consommatrices d'antidépresseurs avec symptômes dépressifs
- Consommatrices d'antidépresseurs sans symptômes dépressifs
- Consommatrices d'antidépresseurs avec symptômes dépressifs

La durée de consommation des antidépresseurs a été séparée selon 3 catégories : consommation pendant 1 an ou moins, consommation pendant 1 à 3 ans, consommation pendant plus de 3 ans.

Les résultats de cette étude indiquent qu'au départ, 1 794 femmes (6,5%) étaient déprimées et que 1 350 femmes (4,9%) consommaient un antidépresseur dont 250 (18,5%) avaient des symptômes dépressifs. Parmi les classes d'antidépresseurs, les ATC étaient les plus fréquemment utilisés (44,5%), suivi des ISRS (41,3%) et des associations entre plusieurs classes (le plus souvent ATC et ISRS) ou l'utilisation d'autres classes d'antidépresseurs (14,2%).

Au bout de 3 ans, 8 653 femmes (31,3%) répondaient aux critères de fragilité intermédiaire et 4 125 (14,9 %) étaient fragiles. Les résultats sont présentés en *figure 22* :

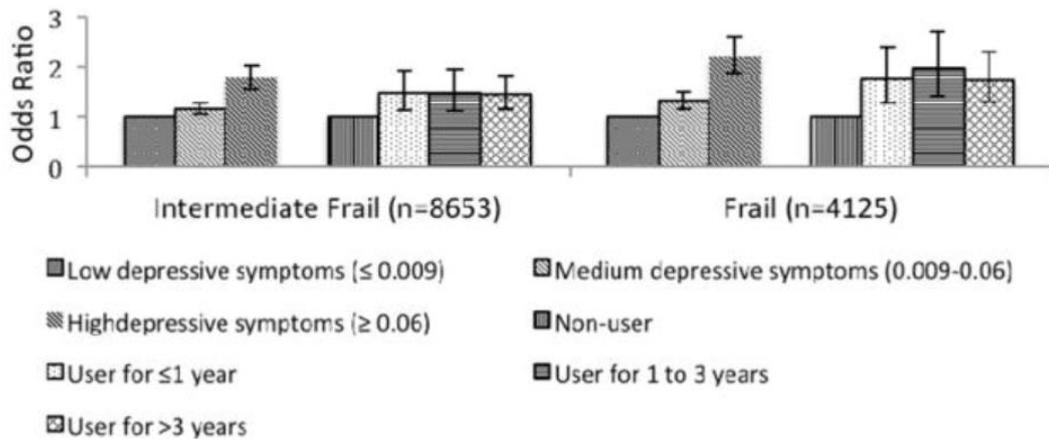


Figure 22 : OR ajustés reliant les symptômes dépressifs et la durée d'utilisation d'antidépresseurs à l'incidence de la fragilité après 3 ans de suivi (115)

On observe que, quelle que soit la durée de traitement par antidépresseurs, la probabilité de devenir fragile (que ce soit la fragilité ou la fragilité intermédiaire) est plus importante chez les consommatrices d'antidépresseurs par rapport aux non-consommatrices. En ce qui concerne la fragilité intermédiaire, les OR sont similaires, quelle que soit la durée de consommation d'antidépresseur. Pour la fragilité, on remarque que les consommatrices d'antidépresseurs sur une période de 1 à 3 ans sont celles qui ont le plus de risque de devenir fragiles. On peut également voir que les résultats pour la fragilité intermédiaire ne sont pas aussi forts que pour la fragilité (mais la tendance est similaire).

Les consommatrices d'antidépresseurs ayant des symptômes dépressifs ont 3,64 fois plus de risque de devenir fragiles que le groupe témoin, ce risque étant 2,11 fois plus élevé pour les non consommatrices déprimées et 1,79 fois plus élevé pour les consommatrices non déprimées. Ici aussi, la force des associations avec la fragilité intermédiaire est plus faible mais la tendance est toujours la même. Ces chiffres sont présentés en *tableau 8* :

	Not Frail (n= 14874)		Intermediate Frailty (n=8653)		Frail (n= 4125)	
	n	n	Odds Ratio (95% CI)	n	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Not depressive						
Antidepressant non-user	13808	7547	1.00	3403	1.00	<0.001
Antidepressant user	446	396	1.49 (1.27-1.76)	258	1.79 (1.47-2.19)	
Depressive						
Antidepressant non-user	555	610	1.75 (1.52-2.03)	379	2.11 (1.77-2.52)	
Antidepressant user	65	100	2.28 (1.56-3.32)	85	3.64 (2.41-5.53)	

\* Adjusted for age, income, education, race, living alone, body mass index (BMI), self-reported health, ADL disability, smoking, alc hypertension, diabetes, hx coronary heart disease (CHD), hx chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hx hip fracture at age arthritis, history cancer, history stroke, and presence of at least 2 chronic diseases.

CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio

*Tableau 8 : OR ajustés reliant les symptômes dépressifs et l'utilisation d'antidépresseurs à l'incidence de la fragilité après 3 ans de suivi (115)*

Les résultats par classes d'antidépresseurs sont les suivants : les consommatrices d'ATC sont 1,52 fois plus susceptibles de devenir fragiles, ce chiffre étant de 1,86 pour les consommatrices d'ISRS et de 2,94 pour les femmes consommant d'autres antidépresseurs ou faisant des associations entre différentes classes.

En conclusion de cette étude, nous pouvons dire que le fait de consommer des médicaments antidépresseurs augmente le risque de fragilité, quelle que soit la durée de consommation, et que ce risque est majoré si des symptômes dépressifs sont aussi présents (115).

Différents éléments peuvent expliquer ces observations. Tout d'abord, les personnes qui consomment ces médicaments peuvent avoir une dépression plus grave ou chronique, augmentant ainsi le risque de développer une fragilité. De plus, l'interaction entre les modifications physiologiques liées à l'âge et les effets indésirables des médicaments psychotropes (comme décrite dans le tableau suivant), fragilisent la personne âgée (30).

<b>Fonction homéostasique chez le sujet âgé</b>	<b>Effets des médicaments psychotropes</b>
<b>Diminution du réflexe de posture</b>	Dépresseurs du SNC, diminuant le réflexe de posture
<b>Diminution de la thermorégulation</b>	Les benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques s'opposent à la thermorégulation
<b>Mauvaise adaptation circulatoire à l'orthostatisme</b>	Les antidépresseurs tricycliques augmentent le risque d'hypotension orthostatique
<b>Fonctionnement des muscles viscéraux altéré avec augmentation de la constipation</b>	Les antidépresseurs tricycliques augmentent le risque de constipation
<b>Diminution de production d'acétylcholine (diminution de la choline acétyltransférase)</b>	Les psychotropes ayant des effets anticholinergiques augmentent le risque d'effets indésirables

*Tableau 9 : Fonctions homéostatiques chez la personne âgée et effets des médicaments psychotropes*

Avant tout, les chutes font partie des principaux éléments fragilisant les sujets âgés. La diminution du réflexe de posture, les troubles du sommeil (sédation, insomnie, sommeil de mauvaise qualité...), la nycturie, l'augmentation des temps de réaction, l'hypotension orthostatique, les troubles du rythme et de la conduction cardiaque, les troubles du mouvement sont des facteurs contributifs aux chutes chez les personnes prenant des antidépresseurs. Ce risque est majoré durant les premières semaines qui suivent l'élaboration du traitement (période durant laquelle les risques de chutes liés à la dépression et liés au traitement sont combinés).

En effet, les ATC entraînent une forte sédation (dû à l'antagonisme des récepteurs histaminiques), tout comme la miansérine et mirtazapine, ainsi qu'une somnolence diurne. A l'inverse, les ISRS provoquent de l'insomnie en altérant la durée et qualité du sommeil, ce qui peut entraîner une nycturie et somnolence diurne. De plus, les ATC et certains ISRS altèrent l'équilibre et les réflexes posturaux lorsqu'ils sont pris au long cours.

Un autre élément augmentant le risque de chutes et d'étourdissements chez la personne âgée est l'hypotension orthostatique, majorée par les ATC (via l'antagonisme des récepteurs  $\alpha$  adrénergiques) et les IMAO. Un rapport de cas d'hypotension orthostatique a également été

rapporté avec la paroxétine et la venlafaxine. En ce qui concerne les troubles du rythme cardiaque, les ATC provoquent un retard de conduction auriculo-ventriculaire, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, une tachycardie et un allongement de l'intervalle QT. Tous ces troubles peuvent expliquer l'apparition d'une fragilité future (114).

Les chutes sont responsables de nombreuses blessures qui entraînent des incapacités physiques et psychologiques (hospitalisation, alitement...). Le principal risque est représenté par les fractures. Selon certaines données, les utilisateurs d'ATC et d'ISRS ont un risque accru significatif de fractures (116). Outre les effets indésirables précédemment cités, les ISRS pourraient réduire la densité minérale osseuse (DMO). L'exposition à cette classe de médicaments serait associée à une diminution de la DMO allant de 2,4% à 6,2%. Cet effet est cependant contredit par d'autres études (83) (114) (116).

Une des explications possibles à cette diminution de la DMO est que l'os pourrait produire de la sérotonine de façon intrinsèque, qui inhiberait l'activité ostéoblastique au profit de l'activité ostéoclastique. De plus, les transporteurs SERT sont aussi présents sur l'os et les antidépresseurs ayant une forte affinité pour ce transporteur sont associés à un risque de fractures significativement plus élevé que ceux qui ont une moindre affinité (83). Une étude, menée chez des personnes âgées de 55 ans et plus, a notamment montré que les patients consommant des ISRS au moment de l'étude avaient 2,25 fois plus de risque de fracture par rapport à des patients témoins et que ce risque était 3 fois plus élevé pour les sujets consommant des ISRS depuis au moins 6 mois. La consommation d'ATC était, elle aussi, associée à un risque accru de fractures. Selon cette même étude, les fractures de la hanche sont les plus fréquentes, suivies de celles de l'humérus, du poignet et du bassin (116). De plus, l'effet des ISRS sur le risque de fracture est dose-dépendant, commence même à faibles posologies et augmente avec la durée de médication. Cependant, le risque de fracture diminue rapidement dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement : les effets délétères des ISRS sur le métabolisme osseux à long terme sont donc relativement faibles (83).

D'autre part, la diminution d'efficacité de la thermorégulation et la prise de certains psychotropes s'accompagnent d'un risque d'hypothermie chez le sujet âgé (30). A l'inverse, la prise de psychotropes peut aggraver le risque de déshydratation, surtout en cas de fortes chaleurs, chez la personne âgée. En effet, ces médicaments peuvent être responsables de l'aggravation de symptômes liés aux températures extrêmes de par leur interaction avec les

mécanismes adaptatifs de l'organisme à ces températures extérieures. Certains psychotropes peuvent aussi provoquer des hyperthermies lors de températures extérieures normales. A titre d'exemple, les agonistes sérotoninergiques empêchent la perte calorique de l'organisme en perturbant la thermorégulation centrale et les ATC limitent la sudation de par leurs effets anticholinergiques. Les ISRS, IRSNA, IMAO et ATC peuvent aussi, dans de rares cas, provoquer un syndrome sérotoninergique induisant une hyperthermie. De plus, l'âge avancé, les pathologies et comorbidités, la diminution ou perte d'autonomie chez les personnes âgées altèrent l'adaptation de l'organisme en cas de stress thermique (117).

Pour finir, la prise de traitements aux effets anticholinergiques chez des patients dont les taux d'acétylcholine sont déjà bas, peut perturber les fonctions cognitives supérieures et ainsi provoquer des états confusionnels (30).

#### 3.2.2.2 BENZODIAZEPINES ET FRAGILITE

Bien que les BZD soient des médicaments ayant un index thérapeutique élevé (les doses létales étant supérieures aux doses efficaces), ces dernières entraînent de nombreux effets indésirables, même aux doses thérapeutiques. Ces effets sont d'autant plus observés chez les populations âgées. La consommation de BZD augmente avec l'avancée en âge et ces médicaments peuvent être potentiellement inappropriés (MPI) chez les personnes âgées, notamment car ils augmentent le risque d'apparition de fragilité. Une étude de cohorte allemande a par exemple démontré une association entre la consommation de MPI et la fragilité chez la personne âgée. En effet, dans cette étude, les utilisateurs de MPI étaient environ 50% plus susceptibles d'être fragiles que les personnes âgées qui n'en consomment pas (118).

Les effets secondaires des BZD sont majorés chez les sujets âgés, principalement à cause des modifications pharmacocinétiques liées à l'âge. De plus, l'utilisation des BZD est inappropriée la plupart du temps, avec des abus, surconsommations et durées de traitement prolongées.

Parmi les principaux effets secondaires des BZD à long terme, on retrouve les troubles cognitifs. Ces troubles se caractérisent principalement par une amnésie antérograde et une augmentation des pertes de mémoire (119) .

Une étude de 1 176 personnes âgées de 60 à 70 ans a notamment étudié l'apparition de troubles cognitifs chez des personnes consommatrices de BZD (bromazépam, lorazépam, prazépam, oxazépam et clorazépate étant les plus utilisées) pendant 4 ans. Pour cela, différents tests cognitifs ont été effectués par les participants de l'étude : le MMSE qui mesure les capacités cognitives globales, le Trail Making Test partie B (TMT-B) qui évalue la vitesse motrice et l'attention visuelle, le Digit Symbol Substitution (DSS) test qui mesure l'attention, la vitesse psychomotrice et le raisonnement logique, l'Auditory Verbal Learning Test (AVLT) qui évalue la mémoire verbale et le Finger Tapping Test (FTT) qui mesure la vitesse psychomotrice. Le déclin cognitif a été défini comme une diminution des scores obtenus pour les différents tests entre le début de l'étude et l'évaluation à 4 ans.

Les résultats de l'étude montrent que les consommateurs chroniques et récurrents de BZD avaient des scores MMSE, DSS, TMT-B et FTT plus mauvais que les non consommateurs. De plus, ces résultats étaient significatifs pour les consommateurs chroniques de BZD, traduisant un risque significativement plus élevé de déclin cognitif. A l'inverse, les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation épisodique ou récurrente de BZD n'était pas un facteur de risque significatif de déclin cognitif et psychomoteur (120).

En plus d'une altération des capacités cognitives, l'utilisation chronique ou à des doses supérieures à celles recommandées de BZD est associée à une baisse des performances physiques, notamment une diminution de l'équilibre en position debout, de la vitesse de marche et de la capacité de faire des levers de chaise répétés (119) (121).

Tout ceci conduit au risque de chutes. En effet, de nombreuses études ont établi un lien entre l'utilisation de BZD et une forte proportion de chutes chez les sujets âgés. Ce risque est d'autant plus fort si la demi-vie de la molécule augmente, si les doses de médicaments sont plus élevées et s'il y a une utilisation concomitante de plusieurs BZD. On estime que les BZD seraient responsables d'environ 20 000 chutes avec blessures (représentées essentiellement par des fractures) par an chez les personnes âgées de 80 ans ou plus (122) (123). Ce risque augmente avec l'avancée en âge : une étude cas-témoin a estimé que les personnes âgées de 80 ans ou plus exposées aux BZD avaient un risque 2,2 fois plus élevé de faire des chutes avec blessures (hospitalisation, fracture, traumatisme crânien, décès) par rapport aux personnes de moins de 80 ans exposées aux BZD (124).

En plus des effets cognitifs et psychomoteurs des BZD, ces médicaments pourraient avoir un effet hypotenseur, pouvant expliquer l'augmentation du risque de chutes chez les personnes âgées. En effet, une hypoperfusion cérébrale peut survenir, engendrant un déséquilibre, une instabilité de la marche et une perte de connaissance transitoire.

Une étude a récemment étudié l'association entre la consommation de BZD et le comportement de la pression artérielle orthostatique chez des personnes âgées de 60 ans et plus. La pression artérielle systolique (PAS) orthostatique a été mesurée via un test couché-debout, à différents temps (en position couchée, juste après le passage en position debout puis à chaque intervalle de 10 secondes jusqu'à 120 secondes après la position debout). Les résultats de cette étude, présentés en *figure 23*, montrent que les consommateurs de BZD avaient une PAS de base statistiquement inférieure à celle des participants ne consommant pas de BZD et que cette différence a été observable tout au long du test. De plus, la différence de PAS entre les deux groupes était maximale 10 secondes après le passage en position debout (108 mmHg pour les participants consommant des BZD contre 129 mmHg pour le groupe témoin).

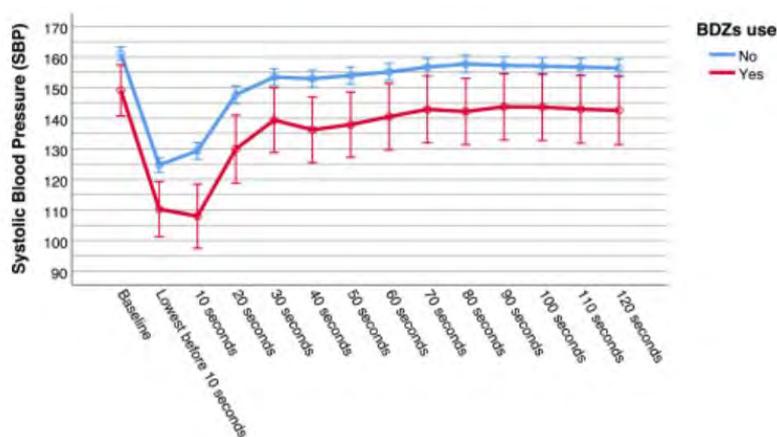


Figure 23 : Mesure de la PAS orthostatique en fonction du temps durant un test couché-debout chez des usagers de BZD et des témoins (123)

Cette étude suggère donc que les personnes âgées utilisant des BZD ont un risque statistiquement plus élevé d'hypotension orthostatique, potentiellement dû à une chute immédiate exagérée de la PAS. Une des explications probables à ce phénomène peut être l'effet myorelaxant des BZD pouvant empêcher un retour veineux correct lors du passage à la

position debout. D'autres hypothèses ont été émises comme un effet inotrope négatif des BZD sur le cœur ou une diminution du tonus sympathique (123).

Un autre problème lié à l'utilisation prolongée des BZD chez les personnes âgées est l'apparition d'une dépendance psychologique et physique, pouvant fragiliser ces personnes. Cette dépendance peut s'expliquer par des facteurs liés au médicament (demi-vie, dosage...) mais aussi par des facteurs liés à la personne âgée (composante physiologique et psychologique). De plus, la réapparition de l'anxiété à l'arrêt du traitement pousse les personnes âgées à l'utilisation chronique des BZD, pouvant mener à la dépendance. On peut définir 3 types de dépendance : la dépendance à dose thérapeutique (concerne des prescriptions de BZD poursuivies pendant de longues périodes. Les personnes âgées atteintes de pathologies physiques et mentales comorbides ou vivant dans des maisons de retraite sont les plus concernées), la dépendance à forte dose prescrite (concerne des sujets âgés ayant commencé la consommation de BZD sur ordonnance mais qui, par la suite, en ont consommé une quantité croissante) et les consommateurs de BZD à des fins récréatives (ces personnes âgées sont souvent polytoxicomanes) (125).

De plus, environ 40% des patients traités pendant au moins 6 mois avec une BZD présentent un syndrome de sevrage consécutif à l'arrêt brutal du traitement. Ce syndrome de sevrage se manifeste principalement par des tremblements, confusion mentale, anxiété, insomnie, des symptômes plus sévères peuvent aussi apparaître comme des convulsions, manifestations psychotiques, hypertension et ischémie myocardique. Le syndrome de sevrage est plus important lors de l'arrêt brutal de BZD à demi-vie courte (les symptômes apparaissent généralement entre 24 et 36 heures après l'arrêt contre environ une semaine pour les BZD à demi-vie longue), ainsi que lors d'utilisation à long terme et/ou à des posologies élevées. D'autres facteurs peuvent contribuer à la sévérité du sevrage comme par exemple la consommation antérieure d'alcool et un niveau culturel bas (119).

Certaines études suggèrent que la consommation de BZD pourrait aussi être associée à un risque de survenue de démence. Une étude prospective a ainsi effectué un suivi de l'incidence de la démence pendant 15 ans chez 1 063 personnes âgées, dont certaines ont commencé à consommer des BZD à partir de la 3<sup>ème</sup> année de suivi. L'évaluation de la démence était effectuée par des psychologues sur la base du DSM et validée par des neurologues. Les

résultats de cette étude, présentés en *tableau 10*, montrent qu'une utilisation nouvelle de BZD est associée à risque accru de démence :

Characteristics	Benzodiazepine new users (n=95)	Benzodiazepine non-users (n=968)
Median (interquartile range) follow-up (years)	6.1 (2.2-10.4)	6.2 (2.6-12.5)
Dementia*	30 (32)	223 (23.0)
Female sex	54 (57)	474 (49.0)
Age (years):		
70-79	35 (37)	385 (39.8)
80-84	26 (27)	240 (24.8)
≥85	34 (36)	343 (35.4)

*Tableau 10 : Résultats de l'étude prospective PAQUID sur l'incidence de la démence chez des personnes âgées consommatrices et non-consommatrices de BZD (126)*

Au cours du suivi, 253 (23,8%) cas de démence ont été rapportés, 30 (32%) chez les consommateurs de BZD et 223 (23%) chez les non-consommateurs.

Une étude cas-témoin complémentaire a montré que la consommation de BZD était associée à une augmentation d'environ 50% du risque de démence par rapport aux personnes ne consommant pas ces médicaments (126).

Néanmoins, ces résultats sont contradictoires avec les résultats d'autres études qui ne rapportent pas d'association causale entre la consommation de BZD et la démence. En effet, ce lien reste difficile à démontrer compte tenu du fait que la démence peut être précédée de symptômes tels que l'insomnie, l'anxiété et la dépression, souvent traités par des BZD (127).

Tous ces problèmes liés à l'usage des BDZ sont d'autant plus importants que la plupart des prescriptions de cette classe de médicaments ne respectent pas les recommandations. On retrouve très souvent des durées de traitement et/ou posologies trop importantes, ou l'utilisation fréquente de BZD à longue durée d'action, déconseillées chez les sujets âgés. Cette consommation inappropriée de BZD peut notamment s'expliquer par un manque de connaissances des professionnels de santé à ce sujet, par la multiplicité des prescripteurs et des pharmacies impliqués dans la prise en charge d'un patient, par les patients eux-mêmes qui exigent un traitement inapproprié... Il paraît donc important de limiter voire d'arrêter

l'utilisation chronique des BZD chez les patients âgés. Ceci passe notamment par la psychothérapie et psychoéducation afin de développer des stratégies alternatives dans le traitement des troubles anxieux des personnes âgées (128) (129).

### 3.3 OPTIMISATION DE LA PRESCRIPTION CHEZ LA PERSONNE AGEE

Une des pistes pour lutter contre la fragilité chez la personne âgée est l'optimisation de la prescription. Pour les médicaments psychotropes, il faut suivre quelques règles. Premièrement, éviter de surcharger les patients en psychotropes et éviter les associations : une ordonnance ne doit normalement pas comporter plus de 3 médicaments psychotropes ou plus de 2 hypnotiques. Si tel est le cas, cela constitue une alerte. On débutera également le traitement à la posologie la plus faible possible selon l'état du patient et on recommande un fractionnement de doses. On évite aussi chez le sujet âgé l'usage des ATC, des BZD à longue demi-vie, des hypnotiques dont les effets indésirables sont majorés et néfastes (30).

D'autre part, afin d'éviter la prescription de médicaments inappropriés chez la personne âgée, de sur ou sous-traiter ces patients, des outils ont été développés comme le « Screening Tool of Older Persons Prescriptions » (outil de dépistage des ordonnances pour personnes âgées) et le « Screening Tool to Alert clinicians to Right Treatment » (outil de dépistage pour alerter les médecins sur un traitement approprié) (outil STOPP/START). Cet outil permet de lutter notamment contre la polymédication, source d'iatrogénie médicamenteuse (à l'origine de chutes, hospitalisations, effets indésirables médicamenteux, mortalité, dysfonctionnement cognitif et fonctionnel) chez le sujet âgé (46). Une étude observationnelle, rétrospective, transversale et multicentrique menée chez 161 patients de 65 ans et plus d'unités de soins continus post-aigus et de longue durée au Portugal, a utilisé l'outil STOPP/START afin d'identifier les MPI et les omissions potentielles de prescription (OPP). Les MPI concernent la sur-prescription (prescription de médicaments lorsqu'il n'y a pas d'indication clinique claire) et la prescription erronée (prescription de médicaments pour lesquels la balance bénéfique/risque est défavorable). Les OPP concernent la sous-prescription (non prescription de médicaments pour lesquels il y a pourtant une indication clinique claire). Les critères STOPP visent à réduire les MPI tandis que les critères START visent à réduire les OPP. Chez les personnes âgées, une prescription potentiellement inappropriée est corrélée à l'apparition

d'une fragilité. Les résultats de cette étude montrent que 85,1% des patients présentaient des MPI qui concernaient surtout les médicaments psychotropes (66,5%) ainsi que les médicaments augmentant le risque de chutes chez les personnes âgées (65,8%) et 81,4% des patients présentaient des OPP qui quant à elles, concernaient surtout les médicaments des systèmes musculo-squelettiques (55,3 %) et cardiovasculaires (39,8 %). Ces résultats sont cependant plus élevés que ceux trouvés dans le reste de la littérature dans laquelle les MPI varient de 35 à 77 % chez les plus de 65 ans et les OPP de 34 à 65 %, ces taux étant dépendants du milieu dans lequel l'étude est réalisée (logement communautaire, soins primaires, maisons de retraites...). Parmi les médicaments psychotropes, les MPI les plus fréquentes étaient les BZD prises pendant 4 semaines ou plus, les ATC, les médicaments anticholinergiques chez les patients atteints de délire ou démence. Parmi les médicaments augmentant le risque de chutes, on retrouve surtout les BZD et les neuroleptiques. Pour les OPP et médicaments du système musculo-squelettique on retrouve surtout le manque de supplémentation en vitamine D et calcium chez des patients âgés confinés à la maison ou à risque de chutes ou d'ostéopénie ou ayant une ostéoporose. Pour le système cardiovasculaire, les médicaments des OPP les plus retrouvés concernent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec insuffisance cardiaque systolique et/ou maladie coronarienne ainsi que les médicaments antiplaquettaires avec des antécédents de maladie coronarienne, cérébrale ou vasculaire périphérique. Cette étude a également montré que des facteurs comme le sexe féminin, l'hospitalisation et un nombre élevé de médicaments étaient prédictors des MPI, tandis que le niveau de comorbidité et les antécédents récents de fractures étaient prédictors des OPP. En conclusion, l'outil STOPP/START peut être efficace pour lutter contre la prescription inappropriée de psychotropes, qui est très fréquente chez les patients âgés fragiles (88).

Une autre étude, un essai clinique randomisé effectué dans un établissement de soins gériatriques pour malades chroniques chez des résidents âgés de 65 ans et plus a également appliqué cet outil et a montré une réduction significative du nombre de médicaments prescrits dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin. De plus, une réduction des coûts moyens des médicaments par participant et par mois ainsi qu'une réduction du nombre moyen de chutes ont été observés de manière significative dans le groupe d'intervention.

Cependant, dans cette étude, les taux d'hospitalisation, les mesures d'indépendance fonctionnelle et les mesures de la qualité de vie étaient les mêmes dans les deux groupes (130).

Le vieillissement actuel et futur de la population fait que les MPI seront un problème encore plus important à l'avenir, c'est pourquoi il est important de réduire au maximum la survenue de prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes âgées.

## CONCLUSION

Le vieillissement rapide de la population s'accompagne d'un accroissement de la fragilité chez les personnes âgées, véritable problème de santé publique. Cet état de fragilité peut notamment être causé par des pathologies, comme les troubles anxiodépressifs, dont l'expression clinique diffère chez les populations âgées par rapport aux populations plus jeunes. En effet, les troubles du sommeil, la diminution des liens sociaux, la perte de poids, la fatigue, la diminution d'activité physique ou encore les pathologies cardiovasculaires engendrés par ces problèmes de santé mentale peuvent être à l'origine de cette fragilité.

Les traitements anxiolytiques ou antidépresseurs peuvent aussi être impliqués dans la survenue de la fragilité, de par leurs mécanismes d'action et leurs effets indésirables. Nous pouvons par exemple citer le risque de chutes, de troubles du sommeil, d'effets indésirables anticholinergiques, de troubles cognitifs, de dépendance, de tolérance et de syndrome de sevrage liés à la prise de certains de ces composés pharmacologiques. De plus, avec les modifications pharmacocinétiques liées à l'avancée en âge, ces effets indésirables sont majorés chez les sujets âgés et, malheureusement, parfois imprévisibles.

Face à ces observations, il convient de rappeler l'importance d'un bon diagnostic des pathologies anxiodépressives chez les personnes âgées et la mise en place d'un traitement adapté et donc nécessitant une médecine personnalisée. Compte tenu de la surconsommation des médicaments psychotropes en France, il semble nécessaire de réévaluer de façon régulière ce type de traitement. Ceci peut notamment se faire via la réalisation d'entretiens d'éducation thérapeutique en coopération avec le médecin traitant et le patient.

Des traitements alternatifs, non pharmacologiques, tels que les psychothérapies peuvent aussi être envisagés.

La promotion de la notion du « bien vieillir » est essentielle, elle passe notamment par la prévention de la dépendance et le repérage précoce de la fragilité via des outils de dépistage de plus en plus nombreux.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Xavier. Statistiques et chiffres de la dépression en France et dans le monde [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/la-depression-en-chiffre/>
2. qr\_ameliorer\_prescip\_psychotropes\_personne\_agee.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/qr\\_ameliorer\\_prescip\\_psychotropes\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/qr_ameliorer_prescip_psychotropes_personne_agee.pdf)
3. epi-phare-rapport-6-medicaments-covid-20210527.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/27/epi-phare-rapport-6-medicaments-covid-20210527.pdf>
4. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
5. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Fairfield B. Assessment of anxiety in older adults: a review of self-report measures. *Clin Interv Aging*. 6 avr 2018;13:573-93.
6. Wolitzky-Taylor KB, Castriotta N, Lenze EJ, Stanley MA, Craske MG. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depress Anxiety*. 1 févr 2010;27(2):190-211.
7. Hellwig S, Domschke K. Anxiety in Late Life: An Update on Pathomechanisms. *Gerontology*. 2019;65(5):465-73.
8. Troubles de l'humeur (anxiété, angoisse et dépression) chez les personnes âgées : l'efficacité des thérapies TCC (par Anne-Julie Vaillant-Ciszewicz, psychologue) – SFGG [Internet]. Société Française de Gériatrie et Gérologie (SFGG). 2019 [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://sfgg.org/espace-presse/interviews/troubles-de-lhumeur-anxiete-angoisse-chez-les-personnes-agees-lefficacite-des-therapies-tcc-par-anne-julie-vaillant-ciszewicz-psychologue-clinicienne-specialisee-en-geron/>
9. Les particularités de l'anxiété chez les personnes âgées : de l'évaluation au traitement - Les particularités de l'anxiété chez les personnes âgées : de l'évaluation au traitement - Ordre des psychologues du Québec [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ordrepsy.qc.ca/-/les-particularites-de-l-anxiete-chez-les-personnes-agees-de-l-evaluation-au-traitement>
10. Gériontopsychiatrie: Neuropsychologie et troubles psychiatriques de la personne âgée - Dr Fabrice Lorin [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/181-gerontopsychiatrie-neuropsychologie-et-troubles-psychiatriques-de-la-personne-agee.html>
11. Farooq D, Sanjiv S, George TG. Generalized Anxiety Disorder in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 1 mars 2001;24(1):155-64.
12. Wilkes CM, Wilson HW, Woodard JL, Calamari JE. Do Negative Affect Characteristics and Subjective Memory Concerns Increase Risk for Late Life Anxiety? *J Anxiety Disord*. août 2013;27(6):608-18.
13. Bourin M. Mechanisms of action of anxiolytics. *PSN*. 24 janv 2013;11(4):27-42.

14. Confusion et démences - Collège National des Enseignants de Gériatrie [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/enseignement/geriatrie6/site/html/1.html#1>
15. de Jaeger C. Physiologie du vieillissement. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation. 2018;14(1):1-11.
16. Huang D, Liu D, Yin J, Qian T, Shrestha S, Ni H. Glutamate-glutamine and GABA in brain of normal aged and patients with cognitive impairment. *Eur Radiol*. 1 juill 2017;27(7):2698-705.
17. Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, et al. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2008;33(6):773-81.
18. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, Randolph JF, Avis NE, Gold EB, et al. Does Risk for Anxiety Increase During the Menopausal Transition? Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause N Y N*. mai 2013;20(5):488-95.
19. Toth M. 5-HT1A receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *Eur J Pharmacol*. 28 févr 2003;463(1):177-84.
20. Zhang X, Norton J, Carrière I, Ritchie K, Chaudieu I, Ancelin ML. Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (The ESPRIT study). *Transl Psychiatry*. mars 2015;5(3):e536.
21. Masse C, Giustiniani J, Bennabi D, Vandell P. L'anxiété chez le sujet âgé : diversité des présentations cliniques et approches thérapeutiques. *La Lettre du Psychiatre*. 2018;14(1):11-15.
22. [guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf) [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf)
23. Therrien Z, Hunsley J. Assessment of anxiety in older adults: A systematic review of commonly used measures. *Aging Ment Health*. 1 janv 2012;16(1):1-16.
24. Dennis RE, Boddington SJA, Funnell NJ. Self-report measures of anxiety: Are they suitable for older adults? *Aging Ment Health*. 1 nov 2007;11(6):668-77.
25. Dépression des personnes âgées : comment la repérer et la traiter ? [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/preserver-son-autonomie-et-sa-sante/depression-des-personnes-agees-comment-la-reperer-et-la-traiter>
26. Lleshi V, Bizzozzero T. La dépression du sujet âgé. *Rev Médicale Suisse*. 2009;5:1785-9.
27. Taylor WD. Depression in the Elderly. *N Engl J Med*. 2014;371:1228-1236.
28. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression>
29. Recommandations Dépression [Internet]. VIDAL. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
30. Massoubre C, Gay A, Sigaud T. Psychotropes et personnes âgées. *SFMU Urgences*. 2015:8.
31. Sohal VS, Rubenstein JLR. Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. sept 2019;24(9):1248-57.

32. Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. déc 2019;21(4):397-405.
33. Zhao M, Chen L, Yang J, Han D, Fang D, Qiu X, et al. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *J Affect Disord*. 1 févr 2018;227:226-35.
34. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. sept 2016;48(9):1031-6.
35. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 1 mai 2005;4(2):141-94.
36. Louiset E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. *Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr*. 2009;13(3):115-119.
37. Bianchi A.-J, Guépet-Sordet H, Manckoundia P. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. *Rev Médecine Interne*. 1 janv 2015;36(1):31-7.
38. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):732-41.
39. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. janv 2008;9(1):46-56.
40. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 juin 2007;31(5):1044-53.
41. Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol*. avr 2010;25(3):201-15.
42. Kelly JR et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 1 nov 2016;82:109-18.
43. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 3 nov 2016;8(2):82-97.
44. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 1 mai 2006;113(5):372-87.
45. Hazo JB, Costemalle V et al. Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans. *Etudes et Résultats DRESS*. mars 2021.1185:1-8. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-03/ER1185.pdf>
46. Kok RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 23 mai 2017;317(20):2114-22.
47. Massoud F. La dépression chez les aînés. *le clinicien*. mai 2007;73-78.

48. Dépression chez les personnes âgées : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? [Internet]. VIDAL. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21800-depression-chez-les-personnes-agees-quel-diagnostic-quelle-prise-en-charge.html>
49. depression\_adulte\_fiche\_de\_synthese\_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_diagnostic.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf)
50. Chu W, Chang SF, Ho HY, Lin HC. The Relationship Between Depression and Frailty in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of 84,351 Older Adults. *J Nurs Scholarsh*. 1 sept 2019;51(5):547-59.
51. Deux questions pour un dépistage rapide et efficace de la dépression chez les personnes âgées [Internet]. VIDAL. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20976-deux-questions-pour-un-depistage-rapide-et-efficace-de-la-depression-chez-les-personnes-agees.html>
52. Meeks S, Woodruff-Borden J, Depp C. Structural differentiation of self-reported depression and anxiety in late life. *J Anxiety Disord*. 1 janv 2003;17(6):627-46.
53. Beekman ATF, de Beurs E, van Balkom AJLM, Deeg DJH, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and Depression in Later Life: Co-Occurrence and Community of Risk Factors. *Am J Psychiatry*. 1 janv 2000;157(1):89-95.
54. Bryant C, Mohlman J, Gum A, Stanley M, Beekman AT, Wetherell JL, et al. Anxiety disorders in older adults: Looking to DSM5 and beyond.... *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. sept 2013;21(9):872-6.
55. arbre\_decisionnel\_\_anxiete\_.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/arbre\\_decisionnel\\_\\_anxiete\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/arbre_decisionnel__anxiete_.pdf)
56. psychotropes2008\_anxiete\_131008.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/psychotropes2008\\_anxiete\\_131008.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/psychotropes2008_anxiete_131008.pdf)
57. Bruno M, Lepetit A. Anxiety disorders in older adults. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. juin 2015;13(2):205-13.
58. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
59. Hydroxyzine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/hydroxyzine-6796.html>
60. STRESAM gél [Internet]. VIDAL. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/stresam-gel-150815.html>
61. Fiche info - STRESAM, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63136857>
62. STRESAM (chlorhydrate d'étofexine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3190306/fr/stresam-chlorhydrate-d-etifoxine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190306/fr/stresam-chlorhydrate-d-etifoxine)

63. Recommandations Trouble panique [Internet]. VIDAL. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-panique-3330.html>
64. Recommandations Phobie sociale [Internet]. VIDAL. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/phobie-sociale-4052.html>
65. Benzodiazépines et apparentés [Internet]. Pharmaetudes. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: [pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazepines-et-apparentes.pdf](http://pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazepines-et-apparentes.pdf)
66. benzo.org.uk : Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer? Ashton, 2002 [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm>
67. fiche\_bum\_benzodiazepines\_anxiete\_cd\_27062018.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)
68. Canada S. Benzodiazépines : À propos de ces substances, effets sur la santé, risques et sevrage [Internet]. 2014 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/drogues-illicites-et-reglementees/benzodiazepines.html>
69. Benzodiazépines : trop de patients à risque d'effets indésirables · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/benzodiazepines-trop-patients-risque-effets-indesirables/>
70. Résumé des caractéristiques du produit - BUSPIRONE MYLAN 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61964472&typedoc=R#RcpDureeConservation>
71. Catégories de médicaments qui méritent une vigilance chez le patient âgé - Gériatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/g%3%A9riatrie/traitement-m%3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%3%A2g%3%A9es/cat%3%A9gories-de-m%3%A9dicaments-qui-m%3%A9ritent-une-vigilance-chez-le-patient-%3%A2g%3%A9>
72. Pecknold JC. A risk-benefit assessment of buspirone in the treatment of anxiety disorders. *Drug Saf.* févr 1997;16(2):118-32.
73. Valente P. The mnestic effects of ECT (electroconvulsive therapy) : nature, aggravating factors, supposed mechanisms, therapeutic options. *Inf Psychiatr.* 2006;82(5):415-20.
74. Jiang X, Xie Q, Liu LZ, Zhong BL, Si L, Fan F. Efficacy and safety of modified electroconvulsive therapy for the refractory depression in older patients. *Asia-Pac Psychiatry.* 1 déc 2020;12(4):e12411.
75. Joëlle FB. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Haute Autorité de santé. 2017;380. Disponible sur: [has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_recommandations\\_version\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf).
76. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actual Pharm.* 1 déc 2016;55(561, Supplement):1-10.

77. IMAO [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/PROTOCOL/IMAO/IMAO2.HTM>
78. David DJ, Tritschler L, Guilloux JP, Gardier AM, Sanchez C, Gaillard R. Propriétés pharmacologiques de la vortioxetine et leurs conséquences pré-cliniques. *L'Encéphale*. 1 févr 2016;42(1, Supplement 1):1S12-23.
79. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr*. avr 2014;19(2):121-33.
80. Mørk A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1 avr 2013;105:41-50.
81. Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, Repérant C, Orvoën S, et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*. 1 oct 2013;73:147-59.
82. Wallace A, Pehrson AL, Sánchez C, Morilak DA. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. oct 2014;17(10):1695-706.
83. Fétique-Will A-C, Chevalley T, Rizzoli R. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et ostéoporose. *Rev Medicale Suisse*. 2011;7:1299-304.
84. Le risque d'allongement de l'intervalle QT sous antidépresseur [Internet]. *Minerva Website*. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/58>
85. Citalopram et escitalopram : préférer d'autres antidépresseurs IRS [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/51928/0/NewsDetails.aspx>
86. Antidépresseurs non tricycliques (non imipraminiques) [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/PROTOCOL/ANTID/ANTID0.HTM>
87. Zivin K, Kales HC. Adherence to Depression Treatment in Older Adults. *Drugs Aging*. 1 juill 2008;25(7):559-71.
88. Candeias C, Gama J, Rodrigues M, Falcão A, Alves G. Potentially Inappropriate Medications and Potential Prescribing Omissions in Elderly Patients Receiving Post-Acute and Long-Term Care: Application of Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria. *Front Pharmacol*. 2021;12:2852.
89. Vieillesse et santé [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
90. Définitions | Gérontopôle [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.gerontopolesud.fr/d%C3%A9tection-de-la-fragilit%C3%A9/d%C3%A9finitions>
91. Brown PJ, Roose SP, Fieo R, Liu X, Rantanen T, Sneed JR, et al. Frailty and depression in older adults: A high-risk clinical population. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. nov 2014;22(11):1083-95.
92. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. juin 2013;14(6):392-7.

93. fiche\_parcours\_fragilite\_vf.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche\\_parcours\\_fragilite\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf)
94. Fragilité des personnes âgées : un programme de dépistage inédit dans le monde – SFGG [Internet]. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). 2018 [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/fragilite-des-personnes-agees-un-programme-de-depistage-inedit-dans-le-monde/>
95. Carcaillon-Bentata L, Beltzer N. Vieillissement et fragilité : approches de santé publique / Aging and frailty: Public health approaches. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(16-17):291-343.
96. Bonnefoy M. Définition et Concept de Fragilité [Internet]. ARS Auvergne-Rhone-Alpes. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: [auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2019-04/1.%20Definition%20et%20Concept%20de%20Fragilite.pdf](http://auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2019-04/1.%20Definition%20et%20Concept%20de%20Fragilite.pdf)
97. Michel H. La notion de fragilité des personnes âgées : apports, limites et enjeux d’une démarche préventive. Retraite Soc. 11 juin 2012;62(1):174-81.
98. EHPAD / Prise en charge / Echelle de fragilité de Rockwood [Internet]. COVID-19 Fiches pratiques. 2020 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid.com-scape.fr/ehpad-prise-en-charge-echelle-de-fragilite-de-rockwood/>
99. Le programme ICOPE [Internet]. INSPIRE. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://inspire.chu-toulouse.fr/fr/programme-icope/>
100. LE PROGRAMME ICOPE (soins intégrés pour les personnes âgées) de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS): une opportunité pour la prévention de la dépendance – Année gérontologique [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <http://annee-gerontologique.com/le-programme-icope-soins-integres-pour-les-personnes-agees-de-lorganisation-mondiale-de-la-sante-oms-une-opportunite-pour-la-prevention-de-la-dependance/>
101. Icope-Step-1-OMS-Papier-DEFINITIVE.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://inspire.chu-toulouse.fr/wp-content/uploads/2020/07/Icope-Step-1-OMS-Papier-DEFINITIVE.pdf>
102. Réseaux gérontologiques du sud Lorraine - évaluation gérontologique [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.geronto-sud-lorraine.com/le-reseau-gerard-cuny/evaluation-gerontologique/>
103. Mhaoláin AMN, Fan CW, Romero-Ortuno R, Cogan L, Cunningham C, Kenny RA, et al. Frailty, depression, and anxiety in later life. Int Psychogeriatr. août 2012;24(8):1265-74.
104. Brenes GA, Miller ME, Stanley MA, Williamson JD, Knudson M, McCall WV. Insomnia in Older Adults with Generalized Anxiety Disorder. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. juin 2009;17(6):465-72.
105. Hernandez R, Allen NB, Liu K, Stamler J, Reid KJ, Zee PC, et al. Association of Depressive Symptoms, Trait Anxiety, and Perceived Stress with Subclinical Atherosclerosis: Results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). Prev Med. avr 2014;61:54-60.
106. Paterniti S, Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Fève JM, Alperovitch A. Sustained Anxiety and 4-Year Progression of Carotid Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. janv 2001;21(1):136-41.

107. Tawakol A, Ishaï A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet Lond Engl.* 25 févr 2017;389(10071):834-45.
108. Mantella RC, Butters MA, Dew MA, Mulsant BH, Begley AE, Tracey B, et al. Cognitive impairment in late-life generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* août 2007;15(8):673-9.
109. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, et al. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health.* avr 2018;22(4):474-82.
110. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* juill 2017;36:78-87.
111. Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K, Tandler JM, Ray JL, Pott E, et al. The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* nov 2016;24(11):1084-94.
112. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* nov 2016;31:1-8.
113. Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, Fernandes BS, Solmi M, Schofield P, et al. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas.* mai 2017;99:66-72.
114. Darowski A, Chambers SACF, Chambers DJ. Antidepressants and Falls in the Elderly. *Drugs Aging.* 1 mai 2009;26(5):381-94.
115. Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, et al. Antidepressant Use, Depressive Symptoms, and Incident Frailty in Women Aged 65 and Older from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* mai 2012;60(5):854-61.
116. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJM, Hofman A, Pols HAP, Stricker BHC. Selective Serotonin Reuptake Inhibiting Antidepressants Are Associated With an Increased Risk of Nonvertebral Fractures. *J Clin Psychopharmacol.* août 2008;28(4):411-7.
117. Recommandations "canicule" version 2009 [Internet]. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. 2009 [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: [solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_recommandations\\_canicule\\_.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_recommandations_canicule_.pdf).
118. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing.* janv 2020;49(1):20-5.
119. Bourin M. Do we have still to use benzodiazepines? *PSN.* 18 juin 2014;12(2):7-17.
120. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-Term Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in the Elderly: The Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2002;22(3):285-93.
121. Gray SL, Penninx BWJH, Blough DK, Artz MB, Guralnik JM, Wallace RB, et al. Benzodiazepine Use and Physical Performance in Community-Dwelling Older Women. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1563-70.

122. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*. juill 2017;101:17-22.
123. Rivasi G, Kenny RA, Ungar A, Romero-Ortuno R. Effects of benzodiazepines on orthostatic blood pressure in older people. *Eur J Intern Med*. févr 2020;72:73-8.
124. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and Injurious Falls in Community Dwelling Elders. *Drugs Aging*. 1 janv 2008;25(1):61-70.
125. Singh S, Sarkar S. Benzodiazepine abuse among the elderly. *J Geriatr Ment Health*. 2016;3:123-30.
126. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *The BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
127. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *The BMJ*. 2 févr 2016;352:i90.
128. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 1 oct 2016;18(10):1-9.
129. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of Psychotropics in the Elderly. *CNS Drugs*. 1 févr 2002;16(2):99-109.
130. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendariev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. sept 2014;62(9):1658-65.

# ANNEXES

- Questionnaire GAD-7

Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous été dérangé(e) par les problèmes suivants? <i>(Utilisez un « ✓ » pour indiquer votre réponse)</i>	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
1. Sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Incapable d'arrêter de vous inquiéter ou de contrôler vos inquiétudes	0	1	2	3
3. Inquiétudes excessives à propos de tout et de rien	0	1	2	3
4. Difficulté à se détendre	0	1	2	3
5. Agitation telle qu'il est difficile de rester tranquille	0	1	2	3
6. Devenir facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Avoir peur que quelque chose d'épouvantable puisse arriver	0	1	2	3

*(For office coding: Total Score T \_\_\_ = \_\_\_ + \_\_\_ + \_\_\_)*

- Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère selon la CIM-10 et le DSM-5

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
<b>Léger</b>	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes)  Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
<b>Modéré</b>	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
<b>Sévère</b>	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

- Questionnaires d'autoévaluation de la dépression

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9)				
Over the <b>last 2 weeks</b> , how often have you been bothered by any of the following problems? (Use "✓" to indicate your answer)				
	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3
2. Feeling down, depressed, or hopeless	0	1	2	3
3. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3
4. Feeling tired or having little energy	0	1	2	3
5. Poor appetite or overeating	0	1	2	3
6. Feeling bad about yourself — or that you are a failure or have let yourself or your family down	0	1	2	3
7. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television	0	1	2	3
8. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite — being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual	0	1	2	3
9. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING: 0 + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_  
#Total Score: \_\_\_\_\_

---

If you checked off **any** problems, how **difficult** have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?

Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Developed by Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. No permission required to reproduce, translate, display or distribute.

### Geriatric Depression Scale (Short Form)

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

**Instructions:** Choose the best answer for how you felt over the past week. Note: when asking the patient to complete the form, provide the self-rated form (included on the following page).

No.	Question	Answer	Score
1.	Are you basically satisfied with your life?	YES / <b><i>NO</i></b>	
2.	Have you dropped many of your activities and interests?	<b>YES</b> / NO	
3.	Do you feel that your life is empty?	<b>YES</b> / NO	
4.	Do you often get bored?	<b>YES</b> / NO	
5.	Are you in good spirits most of the time?	YES / <b><i>NO</i></b>	
6.	Are you afraid that something bad is going to happen to you?	<b>YES</b> / NO	
7.	Do you feel happy most of the time?	YES / <b><i>NO</i></b>	
8.	Do you often feel helpless?	<b>YES</b> / NO	
9.	Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?	<b>YES</b> / NO	
10.	Do you feel you have more problems with memory than most people?	<b>YES</b> / NO	
11.	Do you think it is wonderful to be alive?	YES / <b><i>NO</i></b>	
12.	Do you feel pretty worthless the way you are now?	<b>YES</b> / NO	
13.	Do you feel full of energy?	YES / <b><i>NO</i></b>	
14.	Do you feel that your situation is hopeless?	<b>YES</b> / NO	
15.	Do you think that most people are better off than you are?	<b>YES</b> / NO	
TOTAL			

(Sheikh & Yesavage, 1986)

**Scoring:**

Answers indicating depression are in bold and italicized; score one point for each one selected. A score of 0 to 5 is normal. A score greater than 5 suggests depression.

**Sources:**

- Sheikh JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986 June;5(1/2):165-173.
- Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):709-711.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-83;17(1):37-49.

### Geriatric Depression Scale (Short Form) Self-Rated Version

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

**Instructions:** Choose the best answer for how you felt over the past week.

No.	Question	Answer	Score
1.	Are you basically satisfied with your life?	YES / NO	
2.	Have you dropped many of your activities and interests?	YES / NO	
3.	Do you feel that your life is empty?	YES / NO	
4.	Do you often get bored?	YES / NO	
5.	Are you in good spirits most of the time?	YES / NO	
6.	Are you afraid that something bad is going to happen to you?	YES / NO	
7.	Do you feel happy most of the time?	YES / NO	
8.	Do you often feel helpless?	YES / NO	
9.	Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?	YES / NO	
10.	Do you feel you have more problems with memory than most people?	YES / NO	
11.	Do you think it is wonderful to be alive?	YES / NO	
12.	Do you feel pretty worthless the way you are now?	YES / NO	
13.	Do you feel full of energy?	YES / NO	
14.	Do you feel that your situation is hopeless?	YES / NO	
15.	Do you think that most people are better off than you are?	YES / NO	
TOTAL			

(Sheikh & Yesavage, 1986)

- Consigne : « Ce questionnaire comporte plusieurs séries de 4 propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants. »

Questionnaire de dépression (BDI)	
Série A	
0	Je ne me sens pas triste.
1	Je me sens cafardeux ou triste.
2	Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir.
3	Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.
Série B	
0	Je ne suis pas particulièrement découragé ou pessimiste au sujet de l'avenir.
1	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.
2	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.
3	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.
Série C	
0	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.
1	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.
2	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.
3	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mes professeurs, mes amis...).
Série D	
0	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.
1	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.
2	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.
3	Je suis mécontent de tout.
Série E	
0	Je ne me sens pas coupable.

1	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.
2	Je me sens coupable.
3	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.
Série F	
0	Je ne suis pas déçu par moi-même.
1	Je suis déçu par moi-même.
2	Je me dégoûte moi-même.
3	Je me hais.
Série G	
0	Je ne pense pas à me faire du mal.
1	Je pense que la mort me libérerait.
2	J'ai des plans précis pour me suicider.
3	Si je le pouvais, je me tuerais.
Série H	
0	Je n'ai pas perdu l'intérêt que je porte aux autres gens.
1	Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.
2	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux.
3	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.
Série I	
0	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.
1	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.
2	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.

3	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.
Série J	
0	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.
1	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.
2	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.
3	J'ai l'impression d'être laid et repoussant.
Série K	
0	Je travaille aussi facilement qu'auparavant.
1	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.
2	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.
3	Je suis incapable de faire le moindre travail.
Série L	
0	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.
1	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.
2	Faire quoi que ce soit me fatigue.
3	Je suis incapable de faire le moindre travail.
Série M	
0	Mon appétit est toujours aussi bon.
1	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.
2	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.
3	Je n'ai plus du tout d'appétit.

## • Hétéro-questionnaire de la dépression : échelle MADRS

Tristesse apparente. *Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.*

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.

3

4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

Tristesse exprimée. *Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.*

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou caféard, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

Tension intérieure. *Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.*

3

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

Difficultés de concentration. *Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.*

0 Pas de difficulté de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

Lassitude. *Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.*

0 Guère de difficultés à se mettre en route, pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

Idées de suicide. *Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.*

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continus de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

Réduction du sommeil. *Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.*

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

Réduction de l'appétit. *Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.*

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

Incapacité à ressentir. *Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.*

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

Pensées pessimistes. *Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.*

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou de péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou de péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

## Influence of anxiety-depressive disorders and their treatments on frailty in the elderly

### **Abstract**

Anxiety-depressive disorders are among the most common psychiatric pathologies in the elderly. However, these disorders are underestimated, the diagnosis being more difficult than in younger individuals. These disorders can have various etiologies, but they are often due to life events related to aging. Pharmacological management is mainly based on the use of antidepressants and anxiolytics. It has been observed that anxiety-depressive disorders can make the elderly more fragile. This is explained in particular by the decrease in social ties, physical activity, weight, sleep disorders, by cardiovascular pathologies and cognitive disorders caused by these diseases. Similarly, antidepressant and anxiolytic drugs can promote the onset of frailty in the elderly, especially due to the increased risk of falls, sleep disorders, cognitive disorders, reduced physical performance, withdrawal, tolerance and dependence phenomena related to changes in their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties during ageing. A good diagnosis of anxiety-depressive pathologies in the elderly, early management, regular reassessment of treatment are all essential elements in the prevention of this frailty.

---

**Keywords :** Depression – Anxiety disorders – Anxiety-depressive disorders – Antidepressants – Benzodiazepines – Frailty – The elderly

---

# Influence des troubles anxiodépressifs et leurs traitements sur la fragilité chez la personne âgée

---

## RESUME

Les troubles anxiodépressifs font partie des pathologies psychiatriques les plus fréquentes chez les personnes âgées. Ces affections sont cependant sous-estimées, le diagnostic étant plus difficile que chez les individus plus jeunes. Ces troubles peuvent avoir diverses étiologies, mais ils sont souvent dus à des événements de vie liés au vieillissement. La prise en charge pharmacologique repose principalement sur l'utilisation d'antidépresseurs et d'anxiolytiques. Il a été observé que les troubles anxiodépressifs peuvent fragiliser la personne âgée. Ceci s'explique notamment par la diminution des liens sociaux, de l'activité physique, du poids, par les troubles du sommeil, par les pathologies cardiovasculaires et les troubles cognitifs provoqués par ces affections. De la même façon, les médicaments antidépresseurs et anxiolytiques peuvent favoriser l'apparition de la fragilité chez le sujet âgé, surtout en raison du risque accru de chutes, de troubles du sommeil, de troubles cognitifs, de diminution des performances physiques, de syndrome de sevrage, de phénomènes de tolérance et de dépendance liés à des changements de leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques au cours du vieillissement. Un bon diagnostic des pathologies anxiodépressives chez les personnes âgées, une prise en charge précoce, une réévaluation régulière du traitement sont autant d'éléments essentiels à la prévention de cette fragilité.

---

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

---

MOTS-CLES : Dépression – Troubles anxieux – Troubles anxiodépressifs – Antidépresseurs – Benzodiazépines - Fragilité – Personne âgée

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université PAUL SABATIER – TOULOUSE III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE cedex 9

Directeur de thèse : Mr GUIARD Bruno