



**HAL**  
open science

## Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands

Catherine Kasperczyk

► **To cite this version:**

Catherine Kasperczyk. Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03596165

**HAL Id: dumas-03596165**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03596165v1>**

Submitted on 3 Mar 2022

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 26/10/2021

par

Mme KASPERCZYK Catherine

Née le 10/09/1991 à Rouen (*Seine-Maritime*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands**

**Président : Madame le Professeur Sonia DOLLFUS**

**Membres : Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN**  
**Monsieur le Docteur Loïc MARGUET**

**Co-directeurs de thèse : Pr Olivier GUILLIN & Dr Loïc MARGUET**

**Année Universitaire 2021/2022****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

<b>M.</b>	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme</b>	<b>ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M.</b>	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M.</b>	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M.</b>	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme</b>	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M.</b>	<b>HANOUS Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M.</b>	<b>HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M.</b>	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M.</b>	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M.</b>	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M.</b>	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme</b>	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>Mme</b>	<b>LEVALLET Guénaelle</b>	Histologie, embryologie et cytogénétique
<b>M.</b>	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M.</b>	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M.</b>	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M.</b>	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M.</b>	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M.</b>	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme</b>	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition

M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses et tropicales
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
Mme	CHATELET Valérie	Néphrologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LABOMBARDA Fabien	Cardiologie
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	PIEDNOIR Emmanuel	Maladies infectieuses et tropicales
M.	QUEFFEULOU Guillaume	Néphrologie
Mme	VILLOT Anne	Gynécologie-Obstétrique

#### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

#### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie

**Année Universitaire 2021/2022****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M. LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie



## **Remerciements**

### **À Madame le Professeur DOLLFUS,**

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,  
Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique et thérapeutique,  
Pour votre disponibilité et votre soutien,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur GULLIN,**

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de co-diriger mon travail de thèse de médecine,  
Pour avoir porté intérêt à ce travail et accepté de le juger,  
Pour la valeur de votre encadrement,  
Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique et thérapeutique,  
Pour votre patience, votre disponibilité et votre soutien,  
Veuillez accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

### **À Monsieur le Docteur MARGUET,**

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de co-diriger mon travail de thèse de médecine,  
Pour avoir été le promoteur de ce travail et accepté de le juger,  
Pour la qualité de votre enseignement clinique et thérapeutique,  
Pour votre disponibilité et votre soutien indéfectible,  
Veuillez accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

**À l'ensemble des personnes ayant permis l'élaboration de ce travail,**

**À Madame le Docteur ROTHÄRMEL, Madame le Docteur BERJAMIN, Monsieur le Docteur QUESADA, Monsieur le Docteur ÉDOU, Monsieur le Docteur LAE,**

Pour votre disponibilité et avoir accepté de répondre à mes questions,  
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Madame FLOCH, Madame RUIZ, Madame VERDURE, Madame SÉNÉCAL, Madame ÉMANUEL, Madame MORIN, Madame FALCONIERI, Madame HALLEY,**

Pour votre disponibilité et votre investissement,  
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À mes Maîtres,**

**À Madame le Docteur CANOVILLE,**

**À Monsieur le Docteur FOULDRIN,**

**À Monsieur le Docteur HAOUZIR,**

Pour la richesse de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre encadrement, je vous remercie.

**À Madame le Docteur DENEUVE,**

**À Madame le Docteur MARIDORT,**

**À Madame le Docteur VEDRINE,**

**À Monsieur le Docteur BENDIB,**

**À Monsieur le Docteur CAUCHOIS,**

**À Monsieur le Docteur FROELICH,**

Pour la qualité de votre enseignement clinique de la Psychiatrie et pour votre encadrement, je vous remercie.

**Aux équipes médicales, paramédicales et secrétaires côtoyées au cours de mon internat,**

**À ces patients qui nous apprennent le respect et l'humilité.**

**À mes co-internes**, et plus particulièrement à Aude, à Clara, à Emma, à Emmanuelle, à Léa, à Louise, à Lucie, à Marie, à Verdiana, à Adrien, à Arnaud, à Charles, à Christophe, à Paul, à Thibault, à Vianney, pour tous ces moments passés ensemble depuis trois ans.

**À mes amis**, à ma Tribu : à Alicia, à Camilla, à Marion, à Ségolène, à Cody, à Étienne, à Jean, à Romain, à Yoakim ; et aussi à Catherine, à Louise, à Margot, à Sébastien ; vous êtes formidables.

**À Nicolas**, pour le soutien, les encouragements et la présence particulière au quotidien.

**À ma famille**, tout particulièrement à ma mère et à mes frères, pour leur présence irremplaçable bien au-delà des frontières.

**À Grand'mère Geogeo**, tu es partout avec moi. Je te dédie ce travail.

## **Abréviations**

ACh	Acétylcholine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Antidépresseur tricyclique
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
CIM	Classification Internationale des Maladies
CLAN	Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition
COMT	Catécholamine o-méthyl transférase
DA	Dopamine
DALY	Disability Adjusted Life Years
DHPG	Dihydroxyphénylglycol
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders
ECT	Électroconvulsivothérapie
EDC	Épisode dépressif caractérisé
FDA	Food and Drug Administration
H	Histamine
HAS	Haute Autorité de Santé
5-HT	5-hydroxytryptamine
HAMD	Hamilton Depression Scale
IMAO	Inhibiteur de la monoamine-oxdase
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoamine oxydase
NA	Noradrénaline
NIMH	Institut National pour la Santé Mentale
PUI	Pharmacie à usage interne
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif

## **Tableaux et figures**

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 et le DSM-5 (4,5) .....	3
Figure 1 : Principales causes de DALYs en 2030, d'après l'OMS (7) .....	4
Figure 2 : Évolution de l'épisode dépressif caractérisé, d'après Kupfer et Frank (17) .....	7
Tableau 2 : Principales projections monoaminergiques et structures cibles dans le cerveau, d'après Drevets (27) .....	10
Figure 3 : Principales voies sérotoninergiques, d'après Schatzberg (30).....	11
Figure 4 : Principales voies noradrénergiques, d'après Schatzberg et Moret (30,31).....	12
Figure 5 : Principales voies dopaminergiques, d'après Schatzberg et Dunlop (30,33) ...	13
Tableau 3 : Les sous-types d'IMAO, d'après Stahl (71) .....	20
Figure 6 : Inhibition de la MAO-A, d'après Stahl (71) .....	21
Figure 7 : Inhibition de la MAO-B, d'après Stahl (71) .....	22
Figure 8 : Inhibition combinée de la MAO-A et de la MAO-B, d'après Stahl (71).....	23
Figure 9 : Augmentation de libération de noradrénaline par la tyramine, d'après Stahl (71) .....	24
Figure 10 : Inhibition de la MAO-A en présence de tyramine, d'après Stahl (71).....	25
Tableau 4 : Agents pourvoyeurs d'hypertension par stimulation adrénergique en association avec les IMAO, d'après Stahl (71).....	26
Tableau 5 : Agents pourvoyeurs d'hyperthermie/syndrome sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine en association avec les IMAO, d'après Stahl (71) .....	26
Figure 11 : Patients inclus .....	32
Tableau 6 : Diagnostics principaux et diagnostic secondaire .....	32
Tableau 7 : Traitements antérieurs par neurostimulation .....	32
Figure 12 : Associations de molécules avec la phénelzine .....	33
Tableau 8 : Taux de répondeurs à 3 mois .....	34
Figure 13 : Scores de MADRS .....	34
Figure 14 : Causes d'arrêt du traitement .....	35
Figure 15 : Proportions de répondeurs .....	41
Tableau 9 : Taux de patients déprimés dans la patientèle .....	41
Figure 16 : Taux de médecins ayant déjà prescrit un IMAO irréversible et non sélectif (phénelzine NARDIL® ou iproniazide MARSILID®) .....	41
Tableau 10 : Taux de patients déprimés dans la patientèle .....	42
Tableau 11 : Motifs et indications de prescription des IMAO.....	42
Tableau 12 : Formation à la prescription des IMAO .....	43
Tableau 13 : Motifs de résistance à la prescription des IMAO .....	43

## Sommaire

Introduction .....	1
I. Le trouble dépressif caractérisé de l'adulte .....	2
1. Sémiologie .....	2
2. Épidémiologie .....	4
3. Sévérité de l'épisode dépressif caractérisé et critères de dépression résistante ...	6
4. Neurobiologie de la dépression .....	9
II. Histoire des antidépresseurs .....	16
1. L'ère pré-chimiothérapeutique des dépressions .....	16
2. Histoire des IMAO .....	17
3. Mode d'action des IMAO de 1 <sup>ère</sup> génération .....	20
4. Règles de prescription des IMAO .....	28
III. Étude sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par phénelzine .....	30
1. Objectifs .....	30
2. Matériels et méthodes .....	30
3. Résultats .....	32
a. Caractéristiques épidémiologiques .....	32
b. Caractéristiques thérapeutiques .....	33
c. Critère de jugement principal .....	34
d. Critère de jugement secondaire .....	35
4. Discussion .....	37
a. Population .....	37
b. Critère de jugement principal .....	37
c. Critère de jugement secondaire .....	38
d. Intérêts et limites .....	39
IV. Habitudes de prescriptions des antidépresseurs .....	40
1. Objectif .....	40
2. Matériels et méthodes .....	40
3. Résultats .....	41
4. Discussion .....	44
Conclusion .....	46
Bibliographie .....	47
Annexes .....	52
Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produits, FDA .....	52
Annexe 2 : Interactions alimentaires des IMAO, hôpital Sainte-Anne .....	67
Annexe 3 : Conseils alimentaires aux patients sous IMAO, hôpital Sainte-Anne .....	69
Annexe 4 : Fiche conseil patient, CH du Rouvray .....	77
Annexe 5 : Échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS) .....	78
Annexe 6 : Questionnaire sur les habitudes de prescriptions des antidépresseurs .....	82

## **Introduction**

Le trouble dépressif caractérisé représente une pathologie psychiatrique fréquente avec une prévalence sur 12 mois de 6% en population générale. C'est un trouble qui tend à récidiver : 50% des patients présentent une récurrence dans les 2 ans et 75% à plus long terme. Les récurrences augmentent le risque suicidaire, majorent la vulnérabilité dépressive et diminuent la qualité de la réponse thérapeutique. La chronicisation du trouble concerne 20% des patients.

Le trouble dépressif caractérisé s'avère aussi une pathologie invalidante, se classant au 3<sup>ème</sup> rang des maladies handicapantes d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). À ce titre, la dépression constitue un enjeu majeur de santé publique.

Les études épidémiologiques s'accordent à dire que l'importance de la morbidité et du poids médico-économique de la dépression s'expliquent principalement par le délai avant obtention d'une rémission clinique. Ainsi, même si une majorité d'essais thérapeutiques décrivent une réponse au traitement dès les 8 premières semaines, les études de référence retrouvent que moins de 50% des patients répondent à un traitement antidépresseur de première ligne et que moins de 30% atteignent finalement le stade de rémission. Par conséquent, l'obtention d'une rémission clinique dès le premier épisode dépressif représente aujourd'hui une priorité pour les patients et la communauté médicale.

Une approche thérapeutique personnalisée, visant à proposer un traitement individualisé et à en monitorer objectivement l'efficacité, permettrait d'améliorer l'efficacité de la prise en charge et de réduire le risque de complications.

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons dans un premier temps à décrire le trouble dépressif caractérisé dans ses aspects cliniques et physiopathologiques et dans un second temps, nous aborderons les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO), leur histoire et leur données pharmacologiques. Ensuite nous présenterons une étude rétrospective sur une population de patients et un questionnaire sur les habitudes de prescriptions des médecins psychiatres.

## I. Le trouble dépressif caractérisé de l'adulte

### 1. Sémiologie

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est clinique.

La sémiologie d'un épisode dépressif franc et complet se caractérise par une triade symptomatique associant des perturbations psycho-affectives, des perturbations psychomotrices et des perturbations physiologiques. L'ensemble de la symptomatologie doit perdurer au moins 15 jours, avec une altération marquée du fonctionnement et en l'absence d'un diagnostic différentiel (1,2).

Jean Delay a décrit l'humeur comme « une disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » (3).

Chaque individu possède un niveau de base de l'humeur (le tempérament) qui fluctue entre plaisir et déplaisir en fonction des facteurs environnementaux et des représentations cognitives individuelles. Chez le sujet déprimé, l'humeur est non seulement effondrée et triste, mais elle est aussi incontrôlable à tel point qu'elle envahit l'ensemble de l'espace psychique du patient indépendamment de son univers relationnel ou de ses activités.

Le diagnostic de dépression est relativement facile dans sa forme typique, mais il existe de nombreuses autres formes cliniques, dont certaines sont trompeuses et peuvent conduire à une errance diagnostique.

Il existe 2 grands systèmes de classification internationale :

- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders* 5<sup>ème</sup> édition, DSM-5) édité par l'Association Américaine de Psychiatrie (4). Cette classification est principalement dédiée à la recherche et aux études épidémiologiques.
- La classification internationale des maladies (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* 10<sup>ème</sup> version, CIM-10) établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (5). Les critères diagnostiques pour la dépression sont globalement similaires à ceux du DSM-5.

Dans ces manuels de classification, la dépression est dénommée « épisode dépressif caractérisé » et appartient à la catégorie des troubles dépressifs (DSM-5) et troubles de l'humeur (CIM-10).

Les principaux symptômes diagnostiques sont l'humeur dépressive et la perte d'intérêt et de plaisir (anhédonie). On notera l'importance de la rupture par rapport à l'état antérieur. Il est à noter que l'épisode dépressif caractérisé correspond à un syndrome précis, mais il n'implique pas de notion d'intensité. On peut donc souffrir d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère, modérée ou sévère.

CIM-10		DSM-5	
A	Répond aux critères généraux d'un épisode dépressif : 1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines. 2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à un moment quelconque de la vie du sujet. 3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés. L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.		
B	Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :  1. Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines. 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables. 3. Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.	A	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.  1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. Se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. Pleure). 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours. 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
C	Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes : 1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi. 2. Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée. 3. Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type. 4. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations. 5. Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement. 6. Perturbation du sommeil de n'importe quel type. 7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.		7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours. 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. 8. Diminution de l'aptitude à penser à ou se concentrer ou indécision, presque tous les jours. 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours constaté par les autres. 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours. 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
		B	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
		C	Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une autre affection médicale.

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 et le DSM-5 (4,5)

## 2. Épidémiologie

Le trouble dépressif caractérisé est un trouble de l'humeur fréquent et invalidant qui représente une priorité de santé publique. En France, sa prévalence à un an est estimée à 6% et sa prévalence vie entière à 21,4% (6). D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le trouble dépressif caractérisé se positionne actuellement au 3<sup>ème</sup> rang des causes de DALYs (*Disability Adjusted Life Years* – années de vie perdues en bonne santé) et les projections le placent en 1<sup>ère</sup> position dès 2030, devant les pathologies cardio-vasculaires et tumorales (7).

En 2018, la dépression représente d'ores et déjà la première cause de handicap fonctionnel chez les sujets jeunes (15-44 ans). Le poids médico-économique de la dépression est considérable pour la société, évalué à 18,5 milliards d'Euros par an en France (8).

2004 Disease or injury	As % of total DALYs	Rank	Rank	As % of total DALYs	2030 Disease or injury
Lower respiratory infections	6.2	1	1	6.2	Unipolar depressive disorders
Diarrhoeal diseases	4.8	2	2	5.5	Ischaemic heart disease
Unipolar depressive disorders	4.3	3	3	4.9	Road traffic accidents
Ischaemic heart disease	4.1	4	4	4.3	Cerebrovascular disease
HIV/AIDS	3.8	5	5	3.8	COPD
Cerebrovascular disease	3.1	6	6	3.2	Lower respiratory infections
Prematurity and low birth weight	2.9	7	7	2.9	Hearing loss, adult onset
Birth asphyxia and birth trauma	2.7	8	8	2.7	Refractive errors
Road traffic accidents	2.7	9	9	2.5	HIV/AIDS
Neonatal infections and other <sup>a</sup>	2.7	10	10	2.3	Diabetes mellitus
COPD	2.0	13	11	1.9	Neonatal infections and other <sup>a</sup>
Refractive errors	1.8	14	12	1.9	Prematurity and low birth weight
Hearing loss, adult onset	1.8	15	15	1.9	Birth asphyxia and birth trauma
Diabetes mellitus	1.3	19	18	1.6	Diarrhoeal diseases

Figure 1 : Principales causes de DALYs en 2030, d'après l'OMS (7)

Dans la dépression unipolaire, la prévalence sur 12 mois en population générale est de 6% et le sex-ratio est de 2 femmes pour 1 homme. Classiquement, les épisodes dépressifs sont moins sévères, moins fréquents, de survenue plus tardive dans l'histoire du sujet et avec une moindre dimension familiale comparativement à la dépression bipolaire (9).

Le trouble dépressif unipolaire est une pathologie récidivante. Dans les 2 ans suivant un épisode dépressif, environ 50% des patients récidivent et 75% ont des récurrences à plus ou moins long terme (10). Environ 20% des dépressions évoluent vers la chronicisation, c'est à-dire une durée d'épisode supérieure à 2 ans.

Le traitement curatif des épisodes dépressifs aigus est identique pour la dépression uni- ou bipolaire mais la prévention des récurrences est différente. Les thymorégulateurs sont indiqués dans le trouble bipolaire tandis que les antidépresseurs restent le traitement de référence dans la prophylaxie des récurrences unipolaires, comme l'a confirmé une revue systématique de la littérature (11).

En ce qui concerne la mortalité induite par la dépression, les études épidémiologiques sur le suicide estiment que 40 à 80% des suicides sont attribuables aux troubles de l'humeur, soit environ les deux-tiers des 12 000 suicides annuels en France, auxquels il faut ajouter 30% des 120 à 150 000 tentatives d'autolyse par an (12).

Le suicide représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez les sujets jeunes entre 15 et 34 ans. Les patients déprimés ont un risque suicidaire multiplié par 30 par rapport à la population générale. Le suivi des patients souffrant de dépression précise que 15% d'entre eux décèdent par suicide. Les femmes font 2 fois plus de tentatives que les hommes mais les hommes décèdent par suicide 2 fois plus que les femmes (13).

Bien que le suicide soit le risque vital majeur dans les épisodes dépressifs, il existe également une surmortalité non suicidaire (pathologies somatiques) dans le trouble dépressif (14).

Les sujets déprimés ont 3 fois plus recours aux soins médicaux que les sujets sains, ce qui devrait être mis à profit pour la prévention du risque suicidaire et le dépistage des comorbidités somatiques. La prise en charge médicale globale des patients déprimés s'inscrit donc dans une démarche de santé publique.

### 3. Sévérité de l'épisode dépressif caractérisé et critères de dépression résistante

De nombreux questionnaires diagnostiques et outils d'évaluation de la sévérité existent en psychiatrie. Cependant, leur utilisation comme outils de dépistage n'apporte pas d'amélioration de l'identification des épisodes dépressifs en population générale car ils n'associent pas une sensibilité et une spécificité élevées.

Les outils d'évaluation de la sévérité sont plus sûrs et constituent un *gold standard* de l'évaluation de l'effet des traitements antidépresseurs avec l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) (15) ou bien l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS) (16).

Devant un épisode dépressif, le clinicien doit systématiquement rechercher des épisodes antérieurs d'élévation de l'humeur (épisode maniaque ou hypomaniaque) ainsi que des antécédents familiaux de bipolarité afin d'ajuster au mieux le diagnostic. L'intérêt de cette précision n'est pas seulement diagnostique mais aussi thérapeutique. En effet, la prescription d'antidépresseur doit être prudente dans le cadre d'une dépression bipolaire et se faire le plus souvent après optimisation des thymorégulateurs (traitement de première intention) et en association avec ces derniers. Il existe différentes formes cliniques de troubles bipolaires bien décrites dans le DSM 5 (4).

Les 2 principales sont 1) le trouble bipolaire de type I, caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisode(s) maniaque(s) (critère nécessaire et suffisant) et 2) le trouble bipolaire de type II associant la survenue d'un ou de plusieurs épisode(s) hypomaniaque(s) (critère nécessaire mais non suffisant) et d'un ou de plusieurs épisode(s) dépressif(s) caractérisé(s).

Des auteurs ont proposé de définir les différentes phases évolutives de l'épisode dépressif caractérisé (17). Ces définitions prennent en compte la sévérité symptomatique en fonction du temps. 3 niveaux cliniques sont décrits : le niveau asymptotique (euthymique) indiquant un état mental dans les limites de la normale, le niveau complètement symptomatique correspondant au syndrome dépressif caractérisé et le niveau partiellement symptomatique incluant toute autre présentation clinique.

L'évolution spontanée se fait vers la guérison avec disparition des symptômes en 6 mois environ dans la majorité des cas (80%) (18). Malgré tout, le risque de passage à l'acte suicidaire, l'altération de la qualité de vie et la cicatrice neurobiologique induite par l'épisode dépressif justifie le recours aux antidépresseurs qui permettent de raccourcir le délai de guérison à 6-8 semaines. Malheureusement, ce délai peut varier d'un épisode dépressif à l'autre, certains répondant sous 2-3 semaines dans le cas de dépressions récurrentes brèves, d'autres sous 2 ans voire plus avec des formes chroniques.

L'évolution sous traitement est extrêmement variable et peut être prédite par des indices cliniques défavorables aux thérapeutiques, comme le retard à l'introduction d'un antidépresseur, le délai avant obtention d'une réponse clinique, une rémission partielle ou des comorbidités (troubles anxieux, troubles de la personnalité) (19).

Les principales séquences du traitement de la dépression comprennent : la phase aiguë (6-12 premières semaines), puis la phase d'entretien (4 à 9 mois) et enfin la phase de maintien (au-delà d'un an de traitement).

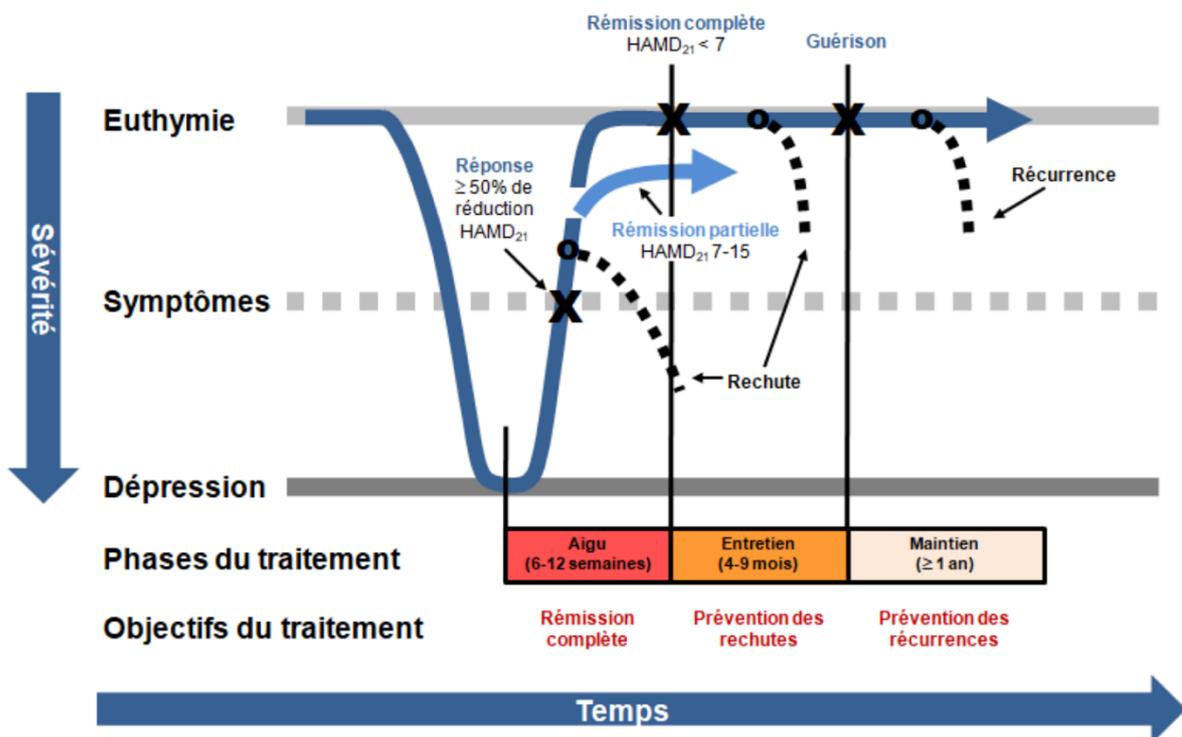


Figure 2 : Évolution de l'épisode dépressif caractérisé, d'après Kupfer et Frank (17)

L'épisode est défini comme la période de temps pendant laquelle le patient présente un nombre suffisant et stable de critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (selon le DSM 5 ou la CIM-10). Pour le clinicien, cela conduit normalement à la prescription d'un traitement.

La réponse est définie comme la période pendant laquelle est observée une amélioration clinique significative mais incomplète. Le patient répond toujours aux critères diagnostiques de dépression mais le score total baisse de 50% ou plus à l'échelle de Hamilton ou à la MADRS. En pratique clinique, la réponse fait suite à l'administration d'un traitement. Si une réponse n'est pas convertie en rémission après un délai raisonnable, le clinicien devra envisager une modification dans la prise en charge, à savoir une augmentation, une potentialisation ou un changement (*switch*) de traitement.

La rémission partielle constitue une amélioration clinique telle que le patient ne satisfait plus les critères diagnostiques d'épisode dépressif caractérisé, tout en souffrant de symptômes discrets. Le score à l'échelle de Hamilton se situe entre 7 et 15. Les symptômes résiduels les plus fréquents sont similaires aux symptômes prodromiques de dépression, à savoir l'asthénie, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs (110). La rémission partielle est un facteur de risque de rechute et de récurrence, 3 à 6 fois plus élevé que lors d'une rémission complète (111).

La rémission complète est caractérisée par une amélioration clinique telle que le patient ne satisfait plus aux critères diagnostiques d'épisode dépressif caractérisé. Le score est inférieur à 7 à l'échelle de Hamilton (ou inférieur à 10 à l'échelle de Montgomery et Asberg (20)). L'obtention d'une rémission complète est l'objectif prioritaire du traitement antidépresseur. Le délai avant la rémission en représente le principal facteur pronostique. L'absence de rémission témoigne d'une résistance au traitement, facteur de risque de chronicité.

La guérison est définie comme la persistance d'une rémission complète sur une durée égale ou supérieure à 6 mois. Elle est généralement associée à une récupération fonctionnelle *ad integrum* pour le patient.

La rechute se définit comme la réapparition de symptômes avant la guérison, c'est-à-dire avant une période asymptomatique supérieure ou égale à 6 mois. La rechute s'intègre dans un même épisode dépressif tandis que la récurrence signe la survenue d'un nouvel épisode dépressif. D'un point de vue clinique, la récurrence implique la reprise d'un traitement et une actualisation de l'histoire de la maladie.

La résistance à un traitement antidépresseur s'évalue en moyenne après 4 à 6 semaines d'un traitement prescrit à doses efficaces. L'authentique pharmacorésistance correspond à l'absence de réponse à 2 traitements antidépresseurs bien conduits, issus de 2 classes pharmacologiques différentes dont un tricyclique. Certains auteurs préconisent, pour accréditer une résistance biologique totale, l'échec de la psychothérapie (21).

L'évolution des épisodes dépressifs comporte un risque variable de passage à l'acte suicidaire. 30% des suicides sont attribuables à un état dépressif tandis que 15% des patients déprimés décèdent par suicide (22).

#### 4. Neurobiologie de la dépression

Plusieurs dizaines d'années de recherche en neurobiologie du trouble dépressif caractérisé ont permis de faire des progrès considérables concernant le fonctionnement cérébral.

Actuellement, on considère que la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé implique les systèmes monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine), les systèmes d'acides aminés (glutamate, GABA) mais aussi les systèmes cholinergiques et peptidergiques (23). Ces trois systèmes interagissent physiologiquement entre eux, mais également avec les systèmes neuro-endocriniens sous contrôle hypothalamo-hypophysaire au sein de la triade neuro-immuno-endocrinienne.

Pour des raisons didactiques, nous ne présenterons dans ce travail que la théorie classique de la déplétion tri-monoaminergique dans la dépression.

Cette théorie est issue des observations cliniques et d'une longue série de travaux étudiant les marqueurs de la dépression dans les liquides biologiques (liquide céphalo-rachidien, plasma, urine) et dans les éléments figurés du sang (plaquettes, hématies, lymphocytes), considérés comme des modèles neuronaux. Néanmoins, les interprétations restent limitées et la barrière hémato-encéphalique explique les différences importantes entre les réalités biologiques périphériques et cérébrales (24). Les études de neuro-imagerie et d'anatomopathologie post-mortem sont venues par la suite compléter les explorations biologiques (25).

Depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la neurobiologie et la psychopharmacologie sont dominées par la théorie monoaminergique des troubles de l'humeur. Cette théorie est le fondement de l'étude physiopathologique de la dépression et du développement des traitements par l'industrie pharmaceutique. La principale hypothèse est que la dépression s'accompagne (ou est le résultat) d'une diminution de la biodisponibilité des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) et que les antidépresseurs exercent leurs effets thérapeutiques via une augmentation de la disponibilité extracellulaire de ces monoamines, en particulier au niveau synaptique (26). La validation de ce postulat réside dans l'efficacité constatée des premiers traitements antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)), molécules connues pour augmenter significativement la concentration synaptique en monoamines.

D'après Drevets et al. (27), la neuroanatomie de la dépression s'organise en circuits fonctionnels. Les circuits « émotionnel » et « somatique » reçoivent des afférences sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NA) et dopaminergiques (DA). A l'inverse, le circuit « cognitif » reçoit des projections noradrénergiques (NA), dopaminergiques (DA), histaminergiques (H) et cholinergiques (ACh) mais pas sérotoninergiques (5-HT).

Circuit émotionnel		
<i>Neurotransmetteur</i>	<i>Site de synthèse</i>	<i>Structures cibles</i>
5-HT	Raphé médian	Amygdale Cortex préfrontal ventro-médian Hypothalamus
NA	Locus cœruleus	Amygdale Cortex préfrontal ventro-médian Hypothalamus
DA	Aire tegmentale ventrale	Noyau accumbens
Circuit somatique		
<i>Neurotransmetteur</i>	<i>Site de synthèse</i>	<i>Structures cibles</i>
5-HT	Raphé médian	Striatum Hypothalamus Moelle épinière
NA	Locus cœruleus	Hypothalamus Cervelet Moelle épinière
DA	Substance noire	Striatum
Circuit cognitif		
<i>Neurotransmetteur</i>	<i>Site de synthèse</i>	<i>Structures cibles</i>
NA	Locus cœruleus	Hippocampe Cortex préfrontal dorso-latéral
DA	Aire tegmentale ventrale	
Histamine	Hypothalamus	
Acétylcholine	Noyau basal de Meynert	

Tableau 2 : Principales projections monoaminergiques et structures cibles dans le cerveau, d'après Drevets (27)

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est un neurotransmetteur dérivé enzymatique du tryptophane et synthétisé dans les neurones du noyau du raphé médian. Les projections sérotoninergiques ascendantes prennent leur origine dans le tronc cérébral et s'étendent vers de nombreuses structures cérébrales dont l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. Ces voies ascendantes régulent notamment l'humeur, l'anxiété et le sommeil (28,29). Les projections descendantes s'étendent du tronc cérébral et à travers la moelle épinière pour contrôler la douleur.

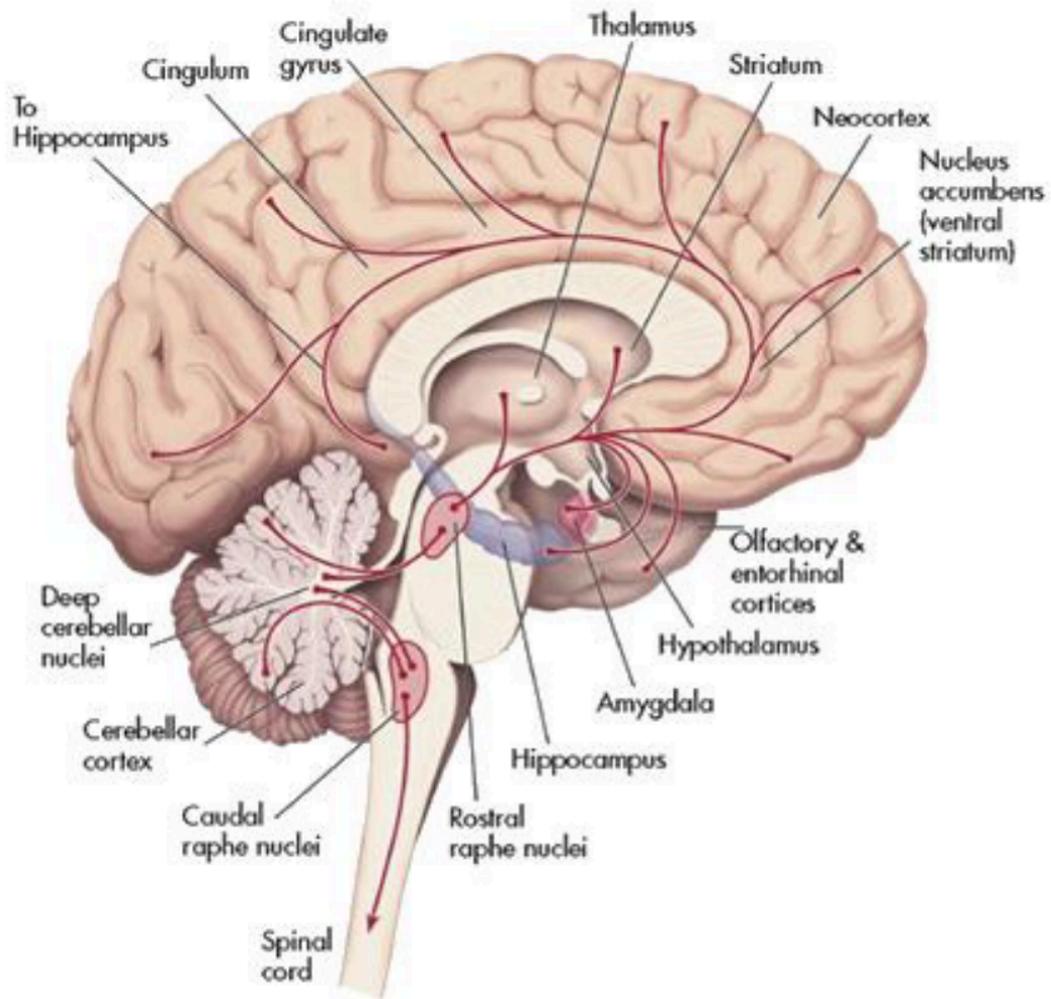


Figure 3 : Principales voies sérotoninergiques, d'après Schatzberg (30)

De récentes publications concernant les circuits neuronaux soulignent le rôle spécifique de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression (31). La noradrénaline est produite par les neurones du locus coeruleus. Son précurseur est la dopamine qui est métabolisée en noradrénaline par l'enzyme dopamine  $\beta$ -hydroxylase. Les projections noradrénergiques ascendantes naissent du tronc cérébral et s'étendent vers les mêmes régions que leurs homologues sérotoninergiques. Elles régulent principalement l'humeur, l'éveil et la cognition (32). Les faisceaux noradrénergiques descendants s'étendent vers la moelle épinière et participent à la régulation de la douleur.

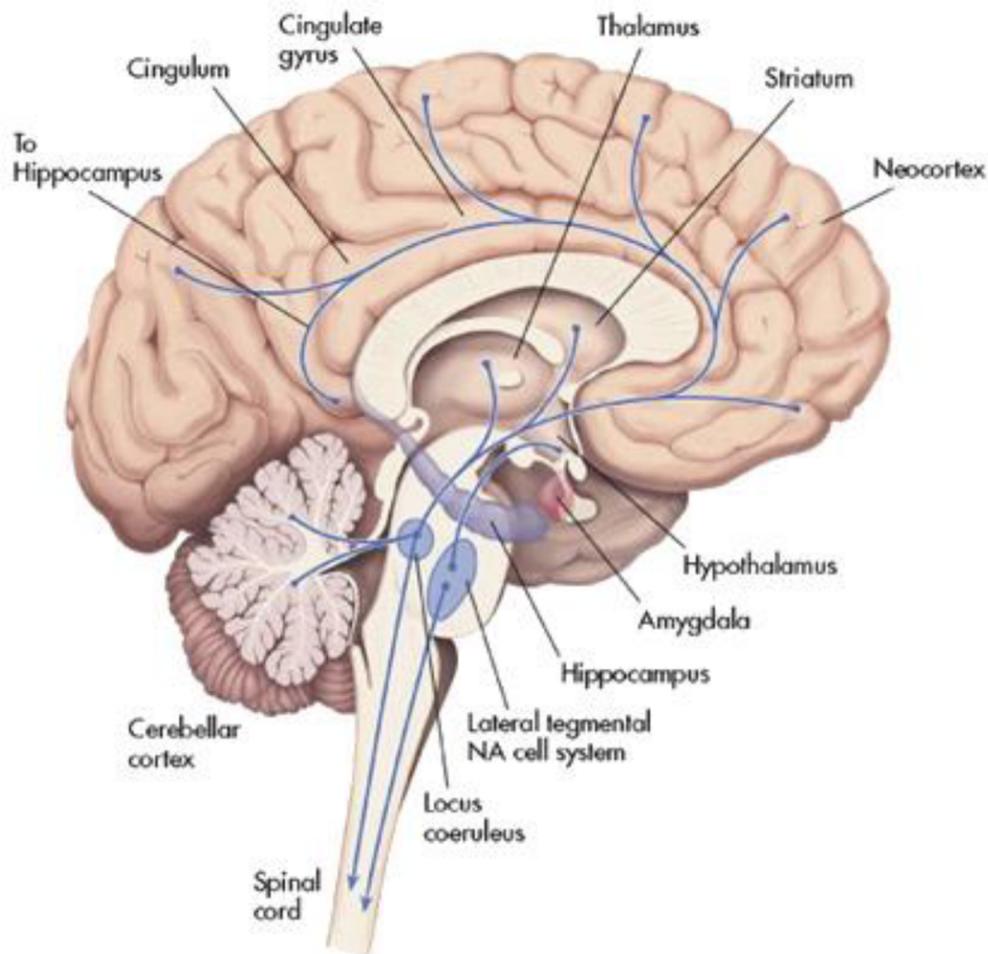


Figure 4 : Principales voies noradrénergiques, d'après Schatzberg et Moret (30,31)

La dopamine joue un rôle prépondérant dans la régulation de la motricité, de la motivation et du système de récompense (33). Elle résulte de la transformation de la tyrosine en DOPA par l'action de l'enzyme tyrosine hydroxylase puis de la conversion de cette DOPA en dopamine via la DOPA-décarboxylase.

Les projections dopaminergiques s'organisent en 4 voies principales (34) :

1) La voie dopaminergique nigro-striée s'étend de la substance noire pars compacta et projette vers le striatum dorsal (noyau caudé et putamen). Elle fait partie du système nerveux extra-pyramidal et contrôle la motricité.

2) La voie dopaminergique méso-limbique naît de l'aire tegmentale ventrale et libère de la dopamine dans le striatum ventral (noyau accumbens). Elle intègre le système limbique et est particulièrement impliquée dans la motivation, la sensation de plaisir et de récompense.

3) La voie dopaminergique méso-corticale est également issue de l'aire tegmentale ventrale et envoie ses axones vers le cortex pré-frontal (dorso-latéral et ventro-médian) mais aussi vers le cortex entorhinal et cingulaire antérieur. Elle joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives et exécutives.

4) La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire émerge du noyau arqué situé dans la partie médio-basale de l'hypothalamus et projette sur l'anté-hypophyse où elle régule la sécrétion de prolactine.

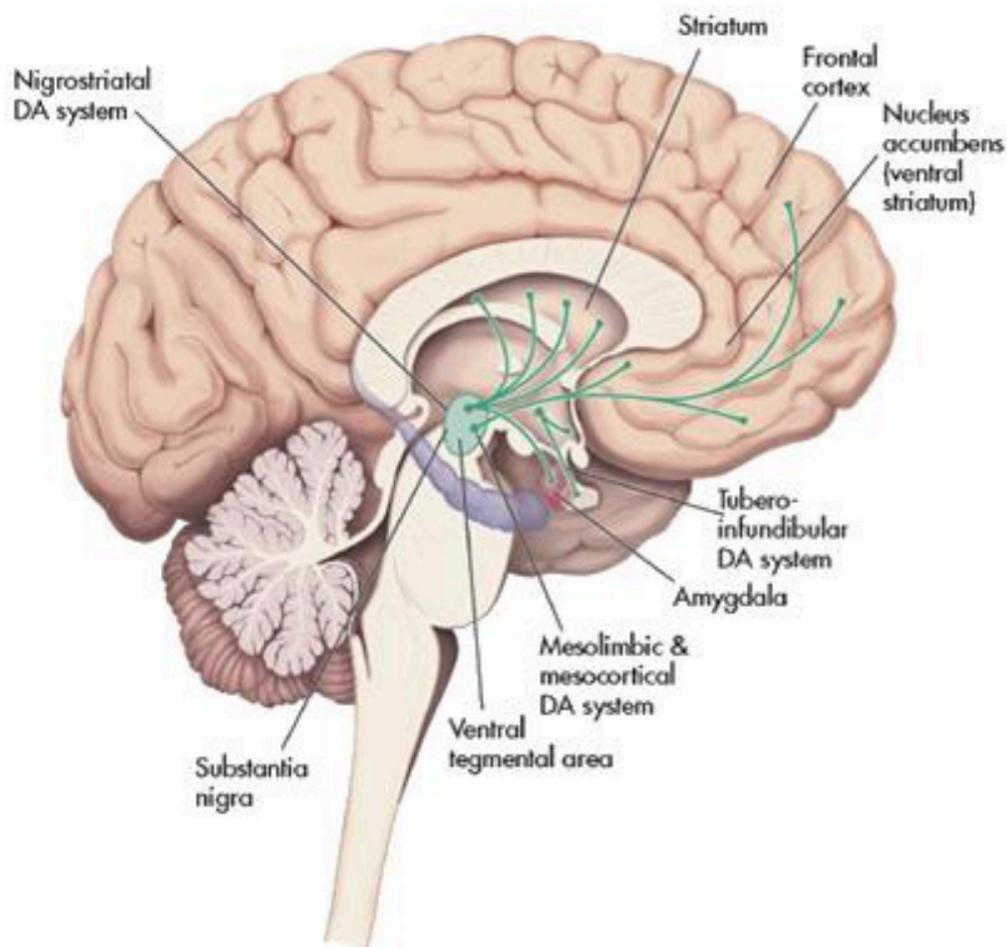


Figure 5 : Principales voies dopaminergiques, d'après Schatzberg et Dunlop (30,33)

## 5. Réponse prédictive au traitement

La prise en charge pharmacologique actuelle de la dépression repose sur une stratégie médicamenteuse probabiliste et séquentielle dite par « essai-erreur » (*trial-and-error strategy*). Dans la majorité des cas, cette stratégie aboutit à un retard avant obtention d'une réponse puis d'une rémission complète. Un traitement antidépresseur inefficace entretient la souffrance des patients et majore l'impact médico-économique de la maladie. De surcroît, des séquences médicamenteuses longues et inefficaces péjorent le pronostic évolutif de la maladie en diminuant à chaque changement de molécule la probabilité d'atteindre la rémission mais aussi en favorisant les rechutes, la chronicisation et la pharmacorésistance (35).

En pratique clinique, il n'existe actuellement aucun marqueur validé pour prédire la réponse à un traitement antidépresseur donné. L'attribution de telle ou telle molécule s'appuie donc sur un algorithme probabiliste tenant compte :

- du terrain du patient ;
- des comorbidités psychiatriques et/ou somatiques ;
- du phénotype de la maladie ;
- des habitudes du prescripteur.

L'évaluation de l'efficacité du traitement repose exclusivement sur l'entretien psychiatrique et les échelles cliniques. Une approche thérapeutique personnalisée visant à proposer un traitement individualisé à chaque patient et à en monitorer objectivement l'efficacité permettrait d'améliorer l'efficacité des traitements. Pour l'ensemble de la communauté scientifique, il apparaît donc crucial d'identifier des prédicteurs fiables et objectifs de la réponse au traitement antidépresseur, qui permettraient de raccourcir voire d'éviter des séquences thérapeutiques infructueuses, et ce à un stade précoce de la maladie. Il s'agit notamment d'un des objectifs principaux des programmes de recherche de l'Institut National pour la Santé Mentale (NIMH) aux États-Unis (36,37).

L'importance de la morbi-mortalité de la dépression s'explique principalement par le délai avant obtention d'une rémission clinique, principal facteur pronostique de la maladie. La rémission complète constitue donc l'objectif prioritaire du traitement antidépresseur (38,39). Malheureusement, cet objectif de rémission reste difficile à atteindre en pratique clinique.

D'après l'étude de référence STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), la plus grande réalisée sur la prise en charge pharmacologique de la dépression, le taux de rémission après une première ligne de traitement antidépresseur est relativement faible, inférieur à 35% (40). La persistance de symptômes dépressifs résiduels est donc la norme et non l'exception, ce qui a des conséquences non négligeables en termes de pronostic et d'évolution de la pathologie. En effet, les patients qui n'atteignent pas le stade de rémission lors d'un premier essai thérapeutique voient leur probabilité de l'atteindre diminuer à chaque nouveau changement de traitement. Pour exemple, après une année de traitement séquentiel avec quatre antidépresseurs différents pris 12 semaines chacun, seulement 2/3 des patients bénéficieront d'une rémission complète (41).

Ce faible taux de rémission ne s'explique pas simplement par un manque d'efficacité des antidépresseurs disponibles sur le marché. En France, plus d'une vingtaine de molécules ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) dans l'indication « épisode dépressif caractérisé ». Les dernières recommandations de bonne pratique de

la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017 (42) préconisent une attitude prudente et expectative pour déterminer l'efficacité d'une molécule chez un patient donné.

Cette stratégie est calquée sur le modèle américain du « *watchful waiting* » (43). Selon ce modèle, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antidépresseur de première intention (généralement un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)) ne pourrait être réalisée avant au moins 4 semaines pour la réponse et 6 semaines pour la rémission. En pratique clinique, la durée avant rémission sous ISRS serait même parfois plus longue, jusqu'à 12 semaines voire davantage (44). Il n'est pas surprenant que la majorité des patients soit confrontée à une évolution chronique de leur pathologie.

En effet, les études épidémiologiques retrouvent que les patients ayant présenté un premier épisode dépressif ont un risque de 50% d'avoir d'autres épisodes ultérieurement. Pire, environ 20% présentent une chronicisation (durée de l'épisode supérieure à 2 ans) et le nombre moyen d'épisodes par patient est de 5 à 6. L'échec thérapeutique après une première ligne d'antidépresseur est généralement suivi d'une stratégie séquentielle par « essai-erreur » dans laquelle une autre molécule (seule, en combinaison ou en potentialisation) est essayée et ainsi de suite. D'après une revue de la littérature de Levitt et al. (45), cette stratégie échoue dans environ 30% des cas et lorsqu'elle est efficace, elle impose 1 à 2 ans d'essais médicamenteux. De plus, elle conduit à une chute considérable de l'observance du traitement au cours du temps, puisque environ 42% des patients interrompent leur antidépresseur dès les 30 premiers jours et 72% à 3 mois (46).

## **II. Histoire des antidépresseurs**

### **1. L'ère pré-chimiothérapeutique des dépressions**

Malgré ce que l'on peut penser de l'absence de thérapie avant l'avènement des deux premières chimiothérapies électives dans les dépressions (molécules d'imipramine et d'iproniazide), celles-ci n'étaient pas dépourvues de tout traitement...

Depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, la sédation pour calmer et endormir apportait une solution globale à la souffrance morale du déprimé. En apaisant les angoisses et en endiguant les velléités suicidaires, les substances sédatives permettaient d'attendre de plus tolérables conditions comme la rémission spontanée de l'épisode dépressif. C'est ainsi que des milliers d'opiomanes ont soigné, amélioré, ou camouflé sans le savoir leur mal-être et leur propension dépressive (47).

Les « électrochocs » ou électro-convulsivo-thérapie introduits par Cerletti en 1940 (48) bousculent l'évolution et le pronostic des affections psychiatriques. Leur utilisation devient vite excessive du fait du dénuement thérapeutique contemporain. L'ECT restera longtemps le traitement le plus efficace pour les dépressions résistantes aux antidépresseurs et pour celles où les antidépresseurs sont contre-indiqués.

Avant les premiers antidépresseurs, certaines substances furent essayées pour traiter les dépressions en dehors de toute sédation, comme le dinitrile succinique et le dinitrile malonique (49,50). Les résultats très partiels n'ont pas permis à ces produits d'être maintenus comme de vrais antidépresseurs. Leur manipulation était de plus décrite comme difficile. La découverte des antipsychotiques a peu apporté à la dépression, hormis un moyen autre de sédation avec la lévomépromazine et autre phénothiazine. Les dérivés amphétaminiques furent également employés pour leurs qualités psychotoniques mais les bénéfices furent inconstants et transitoires, quand ils n'étaient pas source d'une aggravation de la clinique.

C'est enfin en 1957 que sont reconnues et affirmées fermement les propriétés antidépressives de deux molécules différentes, l'iproniazide et l'imipramine.

## 2. Histoire des IMAO

À la fin de la Deuxième Guerre Mondiale, d'énormes quantités d'hydrazine sont découvertes et mises à disposition des chercheurs de l'industrie pour un prix modique. Cette molécule, utilisée comme combustible des V2, ne deviendra que proprement un inhibiteur de la monoamine oxydase avec la substitution d'un radical méthyl simple par un atome d'oxygène, en 1958 (51,52).

En attendant, c'est en premier lieu en 1951, dans les laboratoires Hoffmann-Laroche de Nutley, NJ, que le Dr H.H. Fox réalise la synthèse de 2 composés dérivés de l'hydrazine, l'isoniazide (isonicotinylhydrazine) et l'iproniazide (isonicotinylisopropylhydrazine), dotées de propriétés antituberculeuses (53).

Un effet de stimulation psychique est noté très rapidement par plusieurs équipes, chez les tuberculeux traités, d'autant plus nettement que des affects dépressifs sont fréquents chez ces patients. L'iproniazide apparaissait alors déjà plus efficace que l'isoniazide.

L'année suivante, en 1952, les équipes de Zeller (54) et de Delay (55) notent un effet antidépresseur possible de l'isoniazide et de l'iproniazide chez des sujets non tuberculeux et attribuent certains effets indésirables aux amines, l'iproniazide engendrant davantage de modifications psychiques.

Il faut néanmoins attendre la réunion de l'*American Psychiatric Association* à Syracuse, NY, le 6 Avril 1957, pour que le lien entre la propriété biochimique inhibitrice de la monoamine oxydase et la propriété antidépressive soit formellement déclaré par l'équipe de Loomer, Saunders & Kline (56). Les auteurs concluent dans leur première publication que :

- 70% des patients (hébéphrènes ou déprimés) sont améliorés ;
- certains échecs sont liés aux effets indésirables ;
- l'iproniazide agit sur les symptômes déficitaires psychotiques et les symptômes dépressifs ;
- le médicament peut réduire le besoin d'ECT ;
- l'effet thérapeutique peut être relié à l'inhibition de la MAO.

Un an plus tard, en 1958, une étude de l'équipe de Kline sur une cohorte de 20 patients hétéroclites, confirme l'utilisation de l'iproniazide (MARSILID®) chez l'homme dans les épisodes dépressifs caractérisés et « dont le succès a été évident dès le début dans un pourcentage élevé de cas » (57). Les équipes de Crane (58,59) et Scherbel (60) rapportent des effets similaires parmi des populations de tuberculeux déprimés ou névrotiques et de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde déprimés.

Crane remarque même des modifications psychiques favorables « typiques à l'iproniazide » avec une augmentation de la vitalité et du bien-être même chez les tuberculeux sans atteinte psychiatrique. Pour l'auteur, les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients présentant une dépression réactionnelle et chez 3 patients présentant un TOC. Il conclut alors à une activité stimulante chez les déprimés.

C'est en 1959 que Tauber (61) définit à partir de 154 patients le profil de l'iproniazide : « son effet stimulant influence favorablement l'humeur et la vitalité ; l'action qu'elle exerce sur les états dépressifs est quasi spécifique, les meilleurs résultats étant obtenus dans les dépressions endogènes ; mais toutes les formes de dépression peuvent relever de l'iproniazide ».

Malgré presque une dizaine d'années écoulée depuis l'hydrazine de V2, deux équipes seront passées tout près de cette découverte des années plus tôt, en 1953 :

- Smith et al. a publié les résultats d'une étude préliminaire sur les effets de l'iproniazide dans différents troubles psychiatriques mais cet essai de 3 semaines correspondait tout juste à la période requise pour que l'effet antidépresseur commence à s'exercer (62).
- Kamman et al. a étudié sur une plus longue période les propriétés de cet IMAO chez des malades ralentis et inhibés mais probablement schizophrènes (63).

Si un certain nombre des propriétés des IMAO étaient déjà connues au milieu des années 1950, notamment l'effet psychostimulant avec l'appellation d' « énergiseur psychique », c'est entre 1957 et 1959 que sont définies autour de l'iproniazide, les propriétés thérapeutiques et les effets indésirables, indications et contre-indications de la classe des IMAO. Après quoi, l'iproniazide (MARSILID®) obtient en 1959 son visa de la Santé Publique et débarque en France.

Le mécanisme d'action des plus anciennes molécules de ce groupe est basé sur une inhibition irréversible et non sélective de la mono-amine oxydase. Dès lors, les effets durables supérieurs à plusieurs jours, confèrent à ces traitements un certain nombre d'inconvénients :

- effet biochimique maximum apparaissant après plusieurs doses orales, par effet d'accumulation ;
- difficultés à contrôler l'effet clinique par des changements de dose ou d'intervalle de dose ;
- durabilité des effets qui peuvent poser problème en cas d'anesthésie ou pour modifier le traitement antidépresseur, en particulier lors du remplacement des IMAO par des tricycliques ;
- pas de relation directe entre les effets cliniques et la pharmacocinétique ;
- nécessité d'un régime alimentaire strict avec éviction des aliments contenant de la tyramine.

En 1962 aux États-Unis, un patient sous IMAO décède d'une crise hypertensive après avoir ingéré un fromage riche en tyramine. L'ensemble de cette classe connaît alors une brève période de retrait du marché nord-américain, et à leur réintroduction, les IMAO gardent cette mauvaise image et l'utilisation en première intention des IMAO de première génération fini par décliner. Malgré la conception de molécules conservant les propriétés des IMAO sans ces inconvénients, elles ont laissé la place à l'usage des imipraminiques puis des antidépresseurs de nouvelles générations, sans que pour autant ces plus récentes molécules ne couvrent toutes les propriétés des IMAO dans certaines formes de dépressions et de troubles anxieux.

À cette même période Outre-Atlantique, dans une France où les laboratoires pharmaceutiques souhaitent voir prescrire les généralistes et évitent les « mains spécialisées », l'image d'une thérapeutique aux risques redoutables associés à une efficacité moindre sera marquée par une épitaphe de Lauras dans le Concours Médical en 1964 (64) : « Les IMAO font courir des risques mortels très rares sans doute, mais imprévisibles, quelle que soit la posologie. Ils ne sont donc justifiés qu'en présence d'une dépression sévère, qui est, *ipso facto*, du ressort exclusif du psychiatre. ».

La désaffection des IMAO a considérablement réduit le nombre de molécules disponibles, et ce malgré l'apparition de dérivés non hydraziniques et donc peu hépatotoxiques. L'arrivée des IMAO de deuxième génération (sélectifs et réversibles) n'a pas pour autant permis de faire revivre les IMAO classiques.

Dans les années 1990, la prescription des IMAO retrouve un léger regain face aux tricycliques, dans le traitement de troubles spécifiques comme les dépressions marquées d'une forte anxiété ou de phobie (65). Mais elle reste minoritaire face à l'arrivée des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) avec des profils d'effets secondaires nettement plus favorables.

Puis des années 1990 aux années 2010, la prescription et la dispensation des IMAO à travers le monde se trouvent entachées à plusieurs reprises par des difficultés d'approvisionnement, mais aussi des suspensions de commercialisation. Ces arrêts temporaires ou définitifs mettent en péril la prise en charge de nombreux patients souffrant d'épisodes dépressifs caractérisés, souvent chroniques, récidivants et/ou atypiques, et qui dépourvus de ce traitement qui leur permettait d'être inséré et d'avoir une vie épanouie, se retrouvent à rechuter sans autre thérapeutique efficace de substitution. Ainsi de multiples collectifs de patients soutenus par des médecins psychiatres se créent et revendiquent l'accès pérenne à ces traitements.

Il ne reste plus en 2021, en France, qu'une seule spécialité inscrite au dictionnaire Le Vidal : le moclobémide (MOCLAMINE®), un IMAO-A réversible dit de seconde génération (Annexe 2). Mais une revue systématique Cochrane de Magni et al. de 2013 (66), compare dans la dépression caractérisée l'efficacité et l'acceptabilité de la fluoxétine par rapport à d'autres antidépresseurs dont le moclobémide. Il en ressort une absence de différence significative sur le critère principal d'efficacité pour le moclobémide versus la fluoxétine.

D'autres molécules sont disponibles en France par le biais d'autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) : la phénelzine (NARDIL®), la trancylpromine (PARNATE®) et l'isocarboxazide (MARPLAN®), tous trois disponibles sous forme orale ; et la sélégiline (SELGIAN®) sous forme de patchs. La phénelzine est la grande exception parmi les IMAO. Jamais commercialisée en France, elle est la plus fréquemment prescrite dans les pays anglo-saxons, la mieux étudiée et de fait la majorité des données cliniques solides dont nous disposons aujourd'hui sont issues de son utilisation dans des études contrôlées.

À l'heure actuelle, la prescription d'IMAO n'est plus recommandée en soins de premier recours en raison de la disponibilité d'antidépresseurs de meilleure sécurité d'emploi. Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses (67,68).

Les IMAO peuvent être proposés dans des dépressions « traînantes » chez des sujets à personnalité anankastique ou extrêmement asthéniques. Ils sont très efficaces dans l'épisode dépressif atypique avec hypersomnie, boulimie et une forte sensibilité au rejet. Ils ont été d'ailleurs utilisés à leurs débuts dans la boulimie sans élément dépressif. Les IMAO peuvent être prescrits dans les troubles anxieux et phobiques, particulièrement dans la phobie sociale où ils assurent une prophylaxie des attaques de panique et diminuent l'évitement. Les posologies doivent être suffisantes pour aboutir à un degré d'inhibition enzymatique proche ou supérieure à 80%. L'efficacité des IMAO a longtemps été préjugée sur l'augmentation de l'inhibition de la MAO plaquettaire sans que ce critère ait pu être évalué de manière fiable.

### 3. Mode d'action des IMAO de 1<sup>ère</sup> génération

Les monoamines oxydases (MAO) sont des enzymes intracellulaires majeures dans le système nerveux central et les tissus périphériques (foie, tube digestif). Elles catalysent la désamination oxydative des amines neuro- et vaso-actives. Ces enzymes sont des protéines intégrées à la membrane externe des mitochondries et peuvent être différenciées selon leur affinité pour divers substrats. Il existe deux isoenzymes A et B.

La forme A métabolise préférentiellement les monoamines plus étroitement liées à la dépression (sérotonine et noradrénaline) alors que la forme B métabolise préférentiellement les amines telles que la phényléthylamine. Les deux isoformes A et B assurent toutes deux la métabolisation de la dopamine et de la tyramine. Les deux isoformes sont présentes dans le cerveau (69,70). Mais il apparaît que les neurones noradrénergiques et dopaminergiques possèdent les formes A et B, avec une majorité de forme A, alors que les neurones sérotoninergiques ne contiendraient que de la MAO-B (71).

	MAO A	MAO B
Molécules	Sérotonine Noradrénaline Dopamine Tyramine	Dopamine Tyramine Phényléthylamine
Distribution tissulaire	Cerveau, intestin, foie, placenta, peau	Cerveau, plaquettes, lymphocytes

Tableau 3 : Les sous-types d'IMAO, d'après Stahl (71)

Au niveau cérébral, on peut anatomiquement retrouver la MAO-A dans le locus cœruleus, la formation réticulée et les terminaisons présynaptiques des neurones dopaminergiques. La MAO-B est localisée dans le noyau du raphé dorsal et les ganglions de la base (72). En dehors du cerveau la MAO-A est majoritaire, à l'exception des plaquettes et des lymphocytes.

Les IMAO agissent en inhibant la MAO-A et B qui, par diminution du catabolisme, entraînent une augmentation des amines biogènes (noradrénaline, sérotonine et dopamine). La phénelzine, l'isocarboxazide, la tranlycypromine et la sélégiline sont des inhibiteurs irréversibles de la MAO, dont l'activité enzymatique ne se restaure qu'après la synthèse d'une nouvelle enzyme, 2 à 3 semaines plus tard.

La dégradation de ces trois amines passe par deux voies métaboliques. La moins importante fait intervenir la fixation à des récepteurs post-synaptiques et leur internalisation, puis la dégradation rapide de la dopamine et de la noradrénaline par une catécholamine o-méthyl transférase (COMT). Des inhibiteurs de la COMT ont été étudiés pour potentialiser l'activité dopaminergique dans la maladie de Parkinson mais n'ont pas encore trouvé d'utilisation comme antidépresseur. L'autre voie, plus importante, concerne le recaptage présynaptique de ces neurotransmetteurs par des transporteurs spécifiques, puis leur désamination dans les mitochondries par la MAO.

L'effet antidépresseur est obtenu par l'inhibition de la MAO-A (73,74), ce qui n'est pas surprenant compte-tenu de la métabolisation de la sérotonine et de la noradrénaline par cet isoforme. Cependant, l'augmentation de dopamine n'est pas aussi marquée puisqu'elle continue à être métabolisée par la MAO-B.

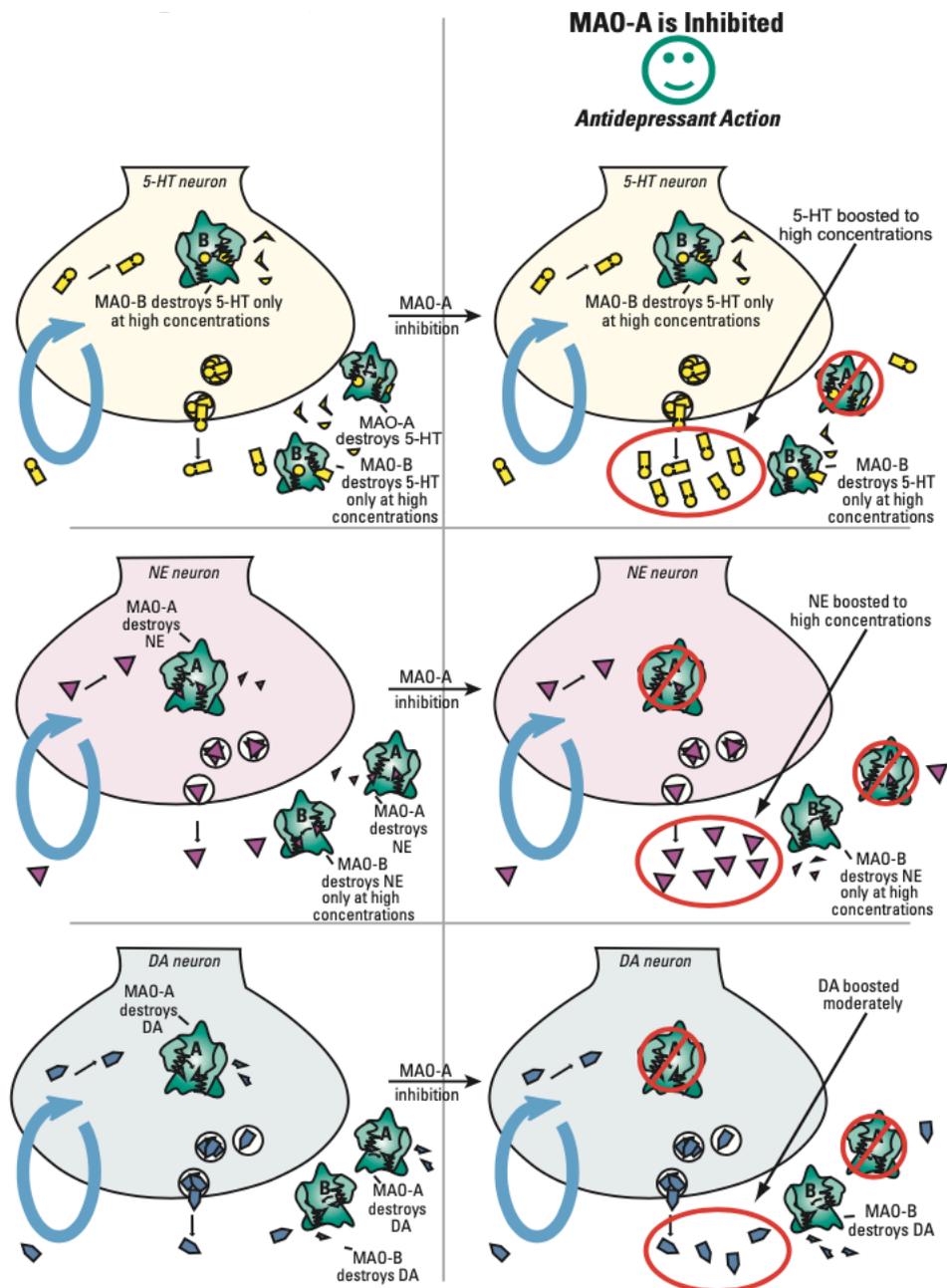


Figure 6 : Inhibition de la MAO-A, d'après Stahl (71)

L'inhibition seule de la MAO-B n'apporte quant à elle que peu ou pas d'effet antidépresseur (75). Il n'y a pas d'effet direct sur le métabolisme de la sérotonine ou de la noradrénaline, et la faible augmentation de dopamine n'est pas suffisante. Cependant, la valeur thérapeutique de cet IMAO repose sur l'utilisation concomitante de lévodopa dans la maladie de Parkinson (76) où l'action de la dopamine serait alors « boostée ». La MAO-B serait aussi impliquée dans la conversion de protoxines en toxines, qui causeraient des dommages aux neurones et serait potentiellement responsable ou contributeur au déclin des fonctions dans la maladie de Parkinson.

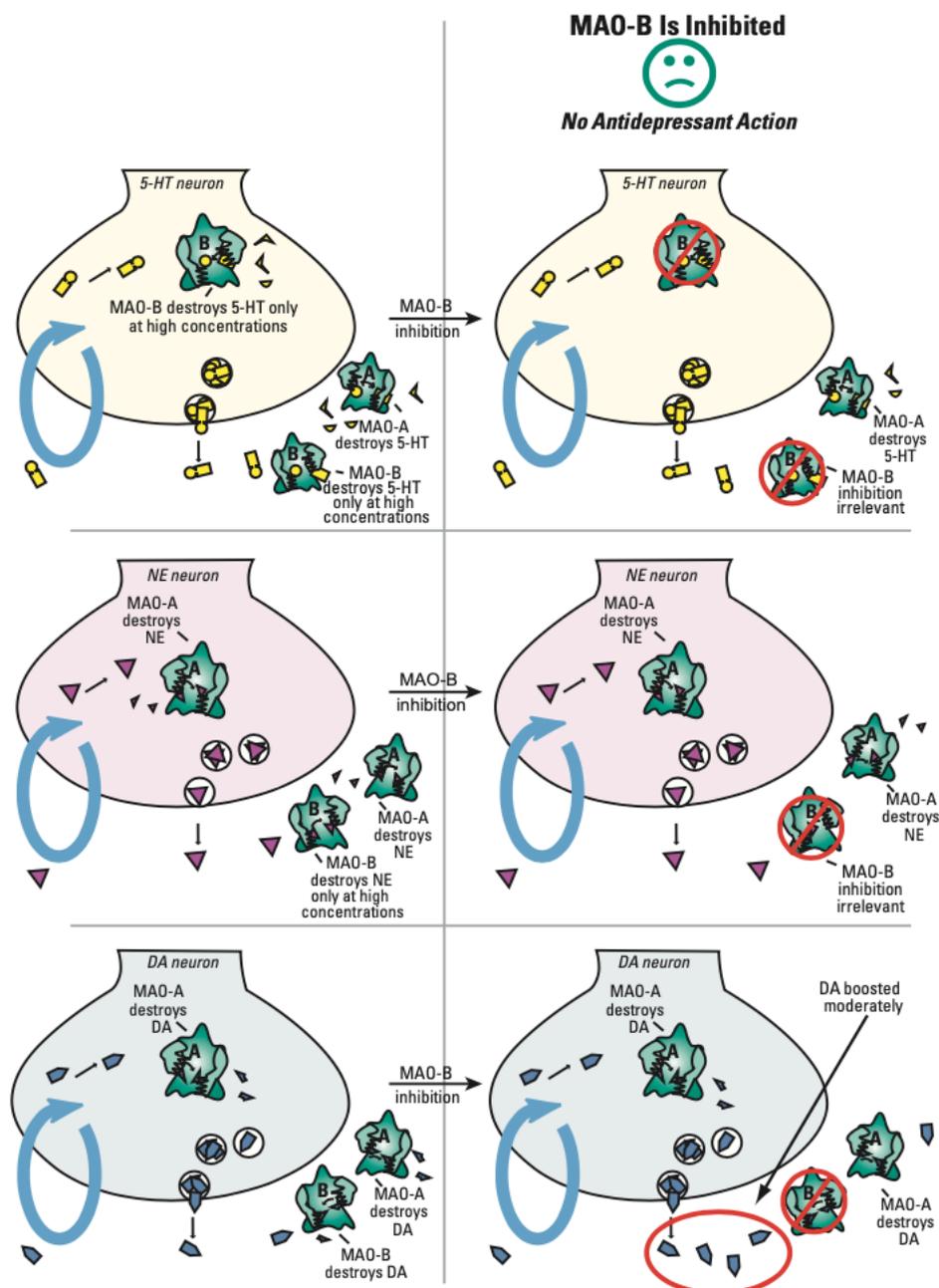


Figure 7 : Inhibition de la MAO-B, d'après Stahl (71)

Il est très probable que le rôle le plus important de la MAO-B en psychopharmacologie soit son inhibition simultanée avec la MAO-A. Dans cette situation, on obtient une triple élévation monoaminergique robuste, ce qui serait théoriquement le plus puissant antidépresseur. C'est en effet une des seules stratégies disponibles pour majorer la dopamine dans la dépression et pour traiter les symptômes réfractaires (77). Ces symptômes associés, à une réduction des affects positifs, incluent l'humeur dépressive, la perte de plaisir (anhédonie) et d'intérêt, la perte d'énergie et de vigilance diurne, et la baisse de l'estime de soi.

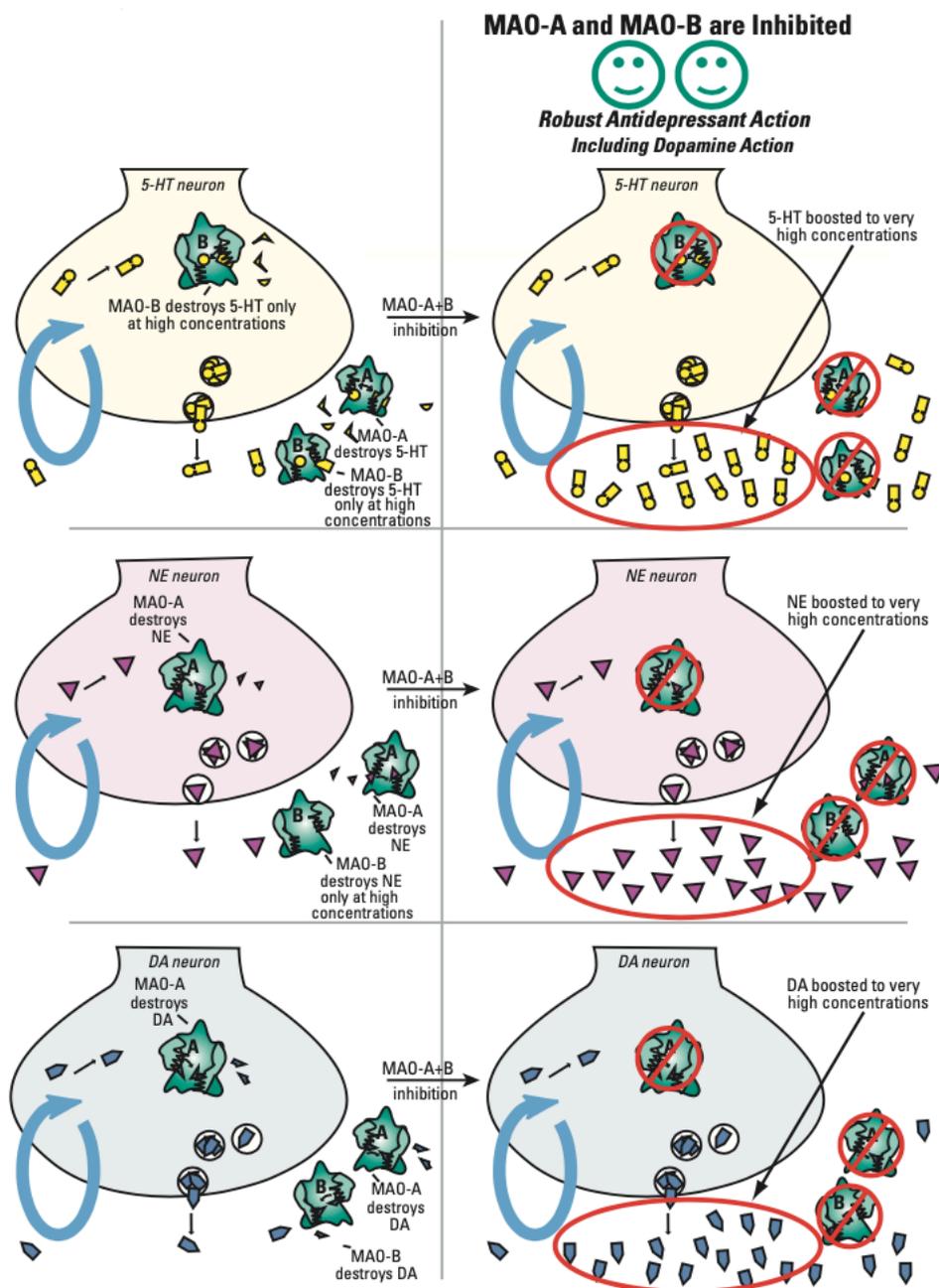


Figure 8 : Inhibition combinée de la MAO-A et de la MAO-B, d'après Stahl (71)

La phénelzine, l'isocarboxazide et la tranylcypromine ne sont pas sélectives d'un type d'IMAO. La sélégiline est sélective, à faible dose, de la MAO-B.

L'un des plus grands obstacles à l'utilisation des IMAO a toujours été la préoccupation qu'un patient prenant un de ces médicaments puisse développer une crise hypertensive. Tout commence avec la tyramine, une amine présente dans des aliments variés. La tyramine libère de la noradrénaline qui en trop grande quantité entraîne une élévation de la pression artérielle.

Le corps humain possède une grande capacité de traitement de la tyramine. Il est capable de métaboliser environ 400mg de tyramine ingérée avant que la pression artérielle ne s'élève. Un repas riche en tyramine (50mg environ) est sans importance en l'absence d'inhibition de la MAO-A. Cependant, lorsque la MAO-A est inhibée, la dose de tyramine susceptible d'entraîner un tel effet semble être variable d'un individu à l'autre, de 6mg à 25mg de tyramine. En raison du danger potentiel, de nombreux mythes se sont développés autour d'une présence fréquente de tyramine dans divers aliments. Notamment, cette réaction a longtemps été qualifiée de « *cheese effect* » et il existe une croyance que tous les fromages devraient être interdits aux patients sous IMAO.

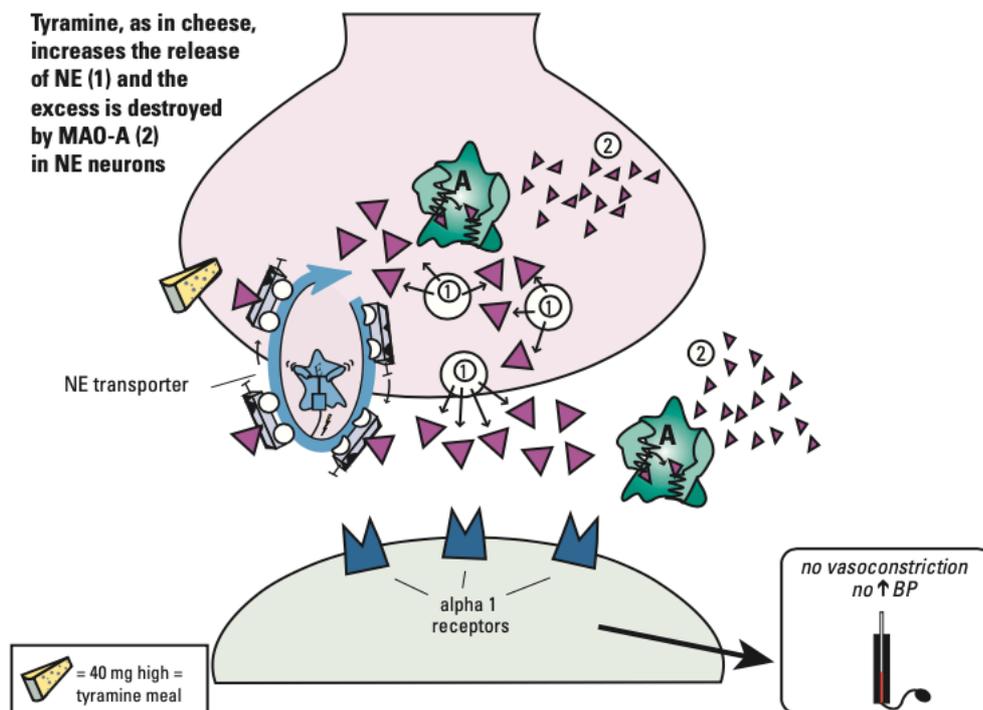


Figure 9 : Augmentation de libération de noradrénaline par la tyramine, d'après Stahl (71)

C'est la MAO-A du tube digestif qui est responsable du métabolisme de la tyramine alimentaire. Lorsque cette enzyme est inhibée, la tyramine alimentaire peut pénétrer directement dans la circulation sous forme non métabolisée et agir comme vasopresseur, entraînant une hypertension paroxystique. Cette crise hypertensive se définit par une pression artérielle diastolique supérieure à 120mmHg, et une réaction potentiellement mortelle caractérisée par :

- des céphalées occipitales pouvant irradier frontalement ;
- des palpitations, une raideur ou des douleurs de nuque ;
- des nausées et/ou vomissements ;
- une transpiration profuse pouvant s'accompagner de fièvre ;
- une dilatation des pupilles et une photophobie ;
- une tachycardie ou bradycardie qui peuvent être associées à une douleur thoracique constrictive.

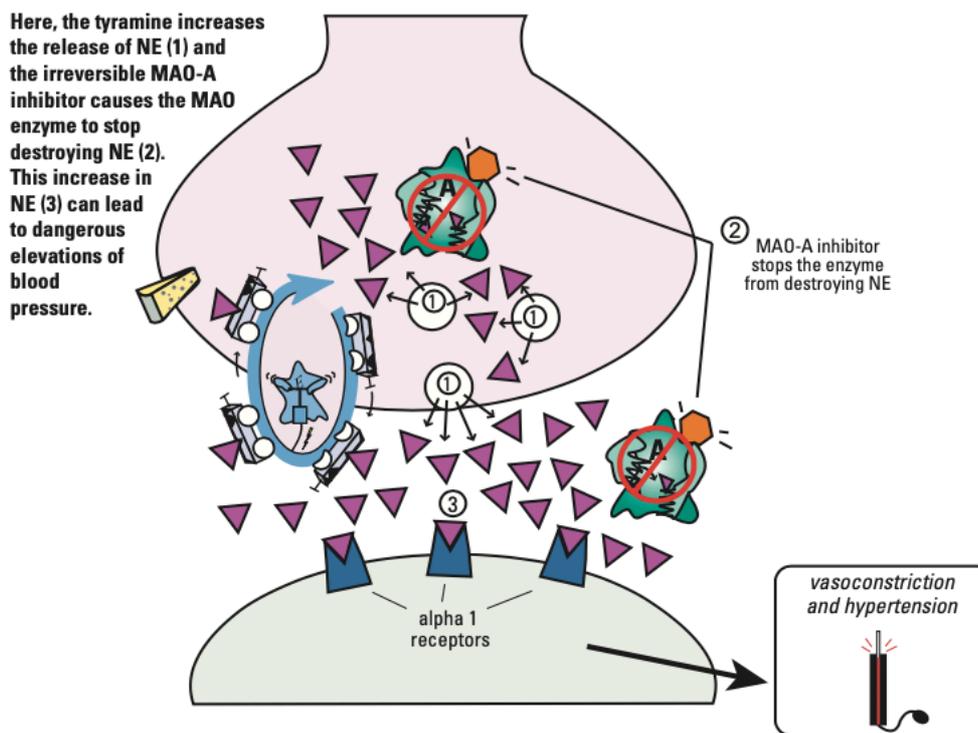


Figure 10 : Inhibition de la MAO-A en présence de tyramine, d'après Stahl (71)

Le moclobémide diffère des autres IMAO dans sa relation réversible à la MAO. La liaison de ce produit à la MAO-A peut être sélectivement déplacée par la tyramine, ce qui contribue de façon significative à la sûreté d'emploi.

Alors que les IMAO sont reconnus pour les interactions alimentaires et les réactions à la tyramine, il ne faut certainement pas négliger les interactions médicamenteuses qui sont potentiellement plus dangereuses voire létales (78,79). Il existe deux mécanismes d'interactions dangereuses : l'augmentation de la pression artérielle par une action sympathomimétique et les syndromes sérotoninergiques par inhibition de la recapture de la sérotonine.

Parmi les agents pourvoyeurs de crises hypertensives paroxystiques par action sympathomimétique en association avec les IMAO, les décongestionnants nasaux « *over-the-counter* » contenant de la phényléphrine ou de l'oxymétazoline sont les premiers responsables, par stimulation des récepteurs vasculaires post-synaptiques  $\alpha$ -1 (80). Il faut également exclure des préparations contre les rhumes le dextrométhorphan, dérivé opiacé à faibles propriétés d'ISRS. Ce qui ne veut pas dire qu'un patient sous IMAO n'a pas le droit de soigner son rhume. Les antihistaminiques et les autres supprimeurs de toux, même à base de codéine, sont tout à fait acceptables.

Attention au linézolide, un antibiotique généralement employé pour traiter des pneumopathies et qui possède des propriétés inhibitrices de MAO-A et B. Par conséquent, il peut aussi bien être fatal en combinaison avec ces traitements symptomatiques.

Les IMAO peuvent parfois être associés à des antidépresseurs tricycliques (ATC) dans des situations « héroïques » où le praticien a une expérience robuste, mais jamais la clomipramine. L'adjonction soudaine d'un blocage de la recapture de la noradrénaline peut engendrer une crise hypertensive. Dans ces situations, l'introduction d'IMAO et d'ATC doit être concomitante et la titration précautionneuse, avec un monitoring de la pression artérielle (81). Cependant, cette combinaison reste marginale du fait de son trop grand danger. Elle est même contre-indiquée en France.

Les stimulants qui bloquent la recapture de la noradrénaline et les amphétamines, sont eux-mêmes hypertenseurs et sont donc formellement contre-indiqués (82).

<b>Décongestionnants</b>
Phényléphrine (agoniste sélectif $\alpha$ -1) Oxymétazoline (agoniste partiel $\alpha$ -1) Éphédrine (agoniste $\alpha$ et $\beta$ , libérateur central de NA et dopamine) Pseudoéphédrine (même mécanismes que l'éphédrine) Phénylpropolamine (agoniste $\alpha$ -1, moins libérateur central que l'éphédrine)
<b>Stimulants</b>
Amphétamines Méthylphénidate
<b>Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline</b>
ATC Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline IRSNa Inhibiteurs de la recapture de la NA et de la dopamine (bupropion)
<b>Coupe-faim avec propriétés inhibitrices de recapture de la NA</b>
Sibutramine Phentermine
<b>Analgésiques avec propriétés inhibitrices de recapture de la NA</b>
Tramadol

Tableau 4 : Agents pourvoyeurs d'hypertension par stimulation adrénergique en association avec les IMAO, d'après Stahl (71)

<b>Antidépresseurs</b>
ISRS IRSNa ATC (surtout clomipramine)
<b>Autres structures tricycliques</b>
Cyclobenzapine Carbamazépine
<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline pour la perte de poids</b>
Sibutramine
<b>Opioides avec propriétés inhibitrices de la sérotonine</b>
Dextrométhorphane Mépéridine Tramadol Méthadone Propoxyphène
<b>Antihistaminiques avec propriétés inhibitrices de la sérotonine</b>
Chlorphéniramine Bromphéniramine

Tableau 5 : Agents pourvoyeurs d'hyperthermie/syndrome sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine en association avec les IMAO, d'après Stahl (71)

Les analgésiques, dont les opiacés, qui sont sans danger d'utilisation avec les IMAO, sont ceux qui ne portent pas de propriété inhibitrice de recapture de la sérotonine, comme l'aspirine, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la codéine, l'oxycodone, le fentanyl, la buprénorphine et la morphine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) le plus complet est celui de la phénelzine, proposé par la FDA (*Food and Drug Administration*) (Annexe 1). Malgré cela, nous ne disposons que peu d'informations sur la pharmacocinétique de la phénelzine :

- absorption rapide au niveau du tractus gastro-intestinal avec un pic plasmatique à 45 minutes ;
- distribution large dans l'organisme ;
- métabolisme principalement par oxydation par la MAO (73%) en 96h, acétylation mineure ;
- catabolisme quasi-exclusivement hépatique ;
- élimination rapide, avec une demi-vie d'approximativement 12h pour une dose unique de 30mg.

Bien que les IMAO soient faiblement métabolisés par acétylation, il faut prendre en compte qu'environ la moitié des Américains, des Européens et une proportion plus élevée des Asiatiques sont des acétyleurs lents, ce qui peut expliquer pourquoi les effets secondaires des IMAO dérivés de l'hydrazine sont plus fréquents chez certains patients.

L'effet de l'inhibition de la MAO pourrait être appréhendé biochimiquement par la mesure du dihydroxyphénylglycol (DHPG) qui serait une indication de l'inhibition de la MAO chez l'homme. Il existerait une relation linéaire entre l'augmentation des doses d'IMAO-A non réversible et la diminution du DHPG, mais elle n'a jamais été mise en évidence de manière significative dans des essais contrôlés.

#### 4. Règles de prescription des IMAO

Si les accidents des IMAO sont rares, ils ont la redoutable réputation de tuer... Les IMAO nécessitent une rigoureuse discipline de prescription de la part du psychiatre, mais aussi du patient. Les événements hypertensifs graves sous IMAO ont été imputables à un manquement aux contre-indications ou aux interdictions d'associations thérapeutiques et alimentaires. Les IMAO ne peuvent pas être responsables à eux seuls de crises hypertensives : ils sont hypotenseurs. Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs (moclobémide).

Les précautions à prendre avant toute prescription initiale d'IMAO seront une recherche précise des autres traitements du patient, y compris d'occultes automédications : prise de décongestionnants nasaux contenant des vasoconstricteurs, prise de millepertuis.

L'introduction du traitement par IMAO fera suite à une période de « *wash-out* » de 14 jours après l'arrêt des précédents traitements antidépresseurs. Cette durée sera portée à 5 semaines après l'arrêt d'un traitement par fluoxétine, devant la très longue demi-vie de cette molécule. Elle peut très bien être réalisée en ambulatoire mais devra passer par une hospitalisation si le patient éprouve des vellétés suicidaires majeures ou une recrudescence de la clinique dépressive invalidante. Lors de cette période de « *wash-out* », il est permis de recourir à des benzodiazépines et des neuroleptiques sédatifs pour apaiser l'angoisse majeure, l'instabilité psychomotrice et les troubles du sommeil souvent ressentis par le patient.

Il est recommandable d'initier un suivi hebdomadaire du patient au début de cette période de « *wash-out* » et de le poursuivre jusqu'à efficacité du traitement après environ 4 semaines.

En ce qui concerne la phénelzine (NARDIL®), l'introduction du traitement se fait progressivement. Elle débute communément par 1 ou 2 comprimés en 2 prises par jour et l'augmentation se fera de 1 comprimé par semaine jusqu'à un palier de 4 comprimés par jour. Il faudra attendre 4 à 5 semaines avant d'obtenir l'efficacité à la dose nécessaire. L'augmentation pourra se faire jusqu'à 6 comprimés par jour et la posologie pourra être diminuée à 4 comprimés par jour une fois l'amélioration obtenue, notamment la restauration de l'humeur avec critique des idées noires et/ou suicidaires.

L'hypotension orthostatique est l'effet indésirable bénin majeur dans la prise des IMAO. Elle mérite une attention particulière et se doit d'être recherchée systématiquement, d'autant qu'elle est un bon reflet de l'efficacité de la dose prescrite. Un patient qui ne s'améliore pas et qui n'a pas d'hypotension a probablement une dose insuffisante. Cette hypotension ne se corrige pas. Elle nécessite, si elle est gênante, une réduction des posologies ou un abandon du traitement s'il s'agit d'une susceptibilité individuelle excessive.

Les IMAO sont les antidépresseurs les plus fréquemment impliqués dans les phénomènes de virage de l'humeur. Les virages sont généralement hypomaniaques, d'intensité modérée et spontanément résolutifs. Ils ne sont pas exceptionnels.

L'effet indésirable grave à craindre est la crise hypertensive aiguë, se présentant par une céphalée intense et pulsatile, accompagnée de pâleurs et de sueurs profuses. La clinique est similaire au phéochromocytome et peut évoluer vers un œdème pulmonaire ou cérébral, avec les complications que cela représente. Le traitement d'urgence doit être

réalisé en milieu hospitalier avec l'administration intraveineuse lente de phentolamine sous contrôle tensionnel continu pour éviter une hypotension excessive.

En cas d'anesthésie, il faudra signaler expressément la prise d'IMAO. Lors d'une anesthésie locale, le praticien devra se prémunir d'utiliser un anesthésique local contenant de l'adrénaline. L'anesthésie générale n'est pas une contre-indication, ni en urgence, encore moins en programmée. Les atropiniques et barbituriques ne seront pas absolument contre-indiqués mais leur posologie sera notablement réduite du fait de la potentialisation par les IMAO.

L'utilisation concomitante des ECT a toujours été proscrite du fait de l'incompatibilité relative des IMAO avec une anesthésie générale (47).

La réaction hypertensive sous IMAO associée à l'ingestion massive de tyramine, appelée le « *cheese effect* », est connue depuis le début des années 1960. Devant l'accumulation des interdits alimentaires, un catalogue exhaustif et simplifié a été proposé en 1989 par l'équipe de Shulman, après avoir dosé par chromatographie et spectographie dans plus d'une centaine d'aliments les taux de tyramine (83,84). Les résultats ne sont pas aussi restrictifs qu'on pourrait le croire et ont même été par la suite été révisés et assouplis (85).

Pour commencer, aucune boisson alcoolisée (dont les Chianti longtemps accusés) ne contient suffisamment de tyramine : en 4h, une consommation modérée de bière ne pose plus de problème par exemple. En ce qui concerne les poissons, viandes, charcuteries, laitages, il en est de même tant que la fraîcheur des produits est assurée. Seuls les fromages, fermentés ou non, avancés en âge, la choucroute et certaines préparations riches en levures, restent interdites. Un guide à l'attention des patients a été réalisé par le comité de liaison en alimentation et nutrition (CLAN) du GHU de Paris (Annexe 3).

Pour guider les patients au quotidien et limiter le risque d'interaction médicamenteuse, la pharmacie à usage interne (PUI) du CH du Rouvray a elle édité une « fiche conseil » à l'attention des patients sous IMAO (Annexe 4).

Avec tous ces éléments à prendre en considération, entreprendre une thérapeutique par les IMAO représente donc pour le médecin et son patient un risque et un bénéfice bien calculés.

### **III. Étude sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par phénelzine**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020, en Normandie.

Elle s'inscrit dans une volonté d'améliorer la qualité des soins apportés aux patients souffrant de dépression et d'optimiser leur prise en charge avec un arsenal thérapeutique complet (chimiothérapie, neurostimulation, psychothérapie). Pouvoir prédire la réponse à un antidépresseur permettrait une intervention plus efficiente auprès du patient, de raccourcir la durée de son épisode dépressif et de préserver son insertion socio-professionnelle.

#### **1. Objectifs**

L'objectif principal est d'observer l'efficacité du traitement par IMAO. Les patients répondeurs ont une diminution  $\geq 50\%$  à la MADRS (Annexe 5) à 3 mois ou à la sortie.

L'objectif secondaire est d'évaluer la tolérance du traitement.

#### **2. Matériels et méthodes**

Le critère d'inclusion est la prescription d'un traitement par phénelzine (NARDIL®, IMAO non réversible et non sélectif) au moins une fois, sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2020.

Le critère de non-inclusion est l'absence de dossier de suivi ou la perte de vue au 31 Décembre 2020.

Le critère de jugement principal est la différence entre les mesures de MADRS à l'introduction et à 3 mois, entre les répondeurs et les non répondeurs au NARDIL®. Plus le score de la MADRS est élevé, plus la dépression est sévère. Le score peut aller de 0 à 60. Les sous-groupes couramment utilisés sont :

- de 0 à 6 points : patient sain ;
- de 7 à 19 points : dépression légère ;
- de 20 à 34 points : dépression moyenne ;
- > 34 points : dépression sévère.

Les patients répondeurs ont une diminution  $\geq 50\%$  à la MADRS. Les patients en rémissions ont une MADRS < 9 (20).

Les critères de jugement secondaires sont la durée de prescription (seule ou en association) et les motifs d'arrêt de la phénelzine, dont les effets indésirables graves.

La liste des patients éligibles a été extraite à partir des ordonnanciers des pharmacies à usage interne (PUI) de la région Normandie, seules pharmacies habilitées à délivrer ce médicament sous ATUn. Seules les PUI du CHU Charles Nicolle et du CH du Rouvray étaient concernées.

Il a été collecté pour chaque patient le genre, la date de naissance, le diagnostic principal (trouble uni- ou bi-polaire), le diagnostic secondaire éventuel de phobie sociale, et le recours antérieur à des traitements par neurostimulation. Ont ensuite été recherchées la date d'initiation du traitement, la date d'arrêt du traitement avec les modalités associées, la posologie d'entretien et les co-prescriptions. Lorsque les échelles n'étaient pas rattachées au dossier médical, il a fallu calculer a posteriori les MADRS à l'introduction et les MADRS à 3 mois, à partir des observations médicales et para-médicales. Si l'arrêt du traitement a eu lieu au cours du premier trimestre, la MADRS à la sortie a été calculée le jour de l'arrêt du traitement par phénelzine.

Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées à partir de ces données et ont été comparées aux données de la littérature.

### 3. Résultats

#### a. Caractéristiques épidémiologiques

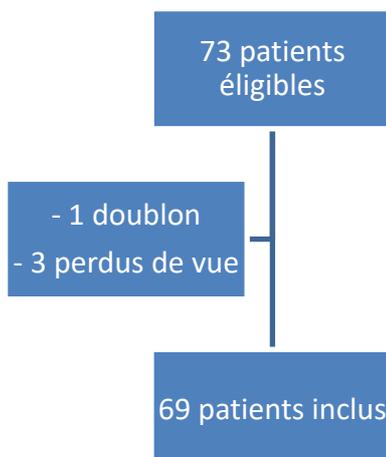


Figure 11 : Patients inclus

Au total 73 patients étaient éligibles pour cette étude. Parmi eux, un doublon (nom de jeune fille et nom de femme mariée) avait été répertorié sous un seul nom, et 3 patients étaient considérés comme perdus de vue car leur dossier était incomplet au 31 décembre 2020. Ils étaient alors 69 patients à être inclus, avec 39 femmes (56,5%) et 30 hommes.

L'âge moyen à l'introduction était de  $49,6 \pm 14,2$  ans avec des âges compris entre 22 et 88 ans.

La population était composée de 38 patients présentant un trouble unipolaire et de 31 patients présentant un trouble bipolaire. Sur les 11 patients avec un diagnostic de phobie sociale associé, 7 d'entre eux avaient un trouble bipolaire.

Trouble unipolaire	Trouble bipolaire	Trouble de l'humeur + phobie sociale
38 (55,1%)	31 (44,9%)	11 (15,9%)

Tableau 6 : Diagnostics principaux et diagnostic secondaire

Avant l'introduction du traitement par phénelzine, 53 patients (76,8%) avaient déjà reçu un traitement par neurostimulation dans le cadre d'épisode(s) dépressif(s) exclusivement (épisode index et/ou antérieur(s)).

rTMS	ECT	ECT + rTMS
22 (31,9%)	7 (10,1%)	24 (34,8%)

Tableau 7 : Traitements antérieurs par neurostimulation

## b. Caractéristiques thérapeutiques

Une fois le traitement initié, la posologie moyenne était de  $4,2 \pm 1$  comprimés par jour. Huit patients (11,6%) avaient nécessité la posologie maximale de 6 comprimés par jour. Au 31 décembre 2020, la durée moyenne de traitement était de  $23 \pm 25,3$  mois avec une médiane à 11 mois.

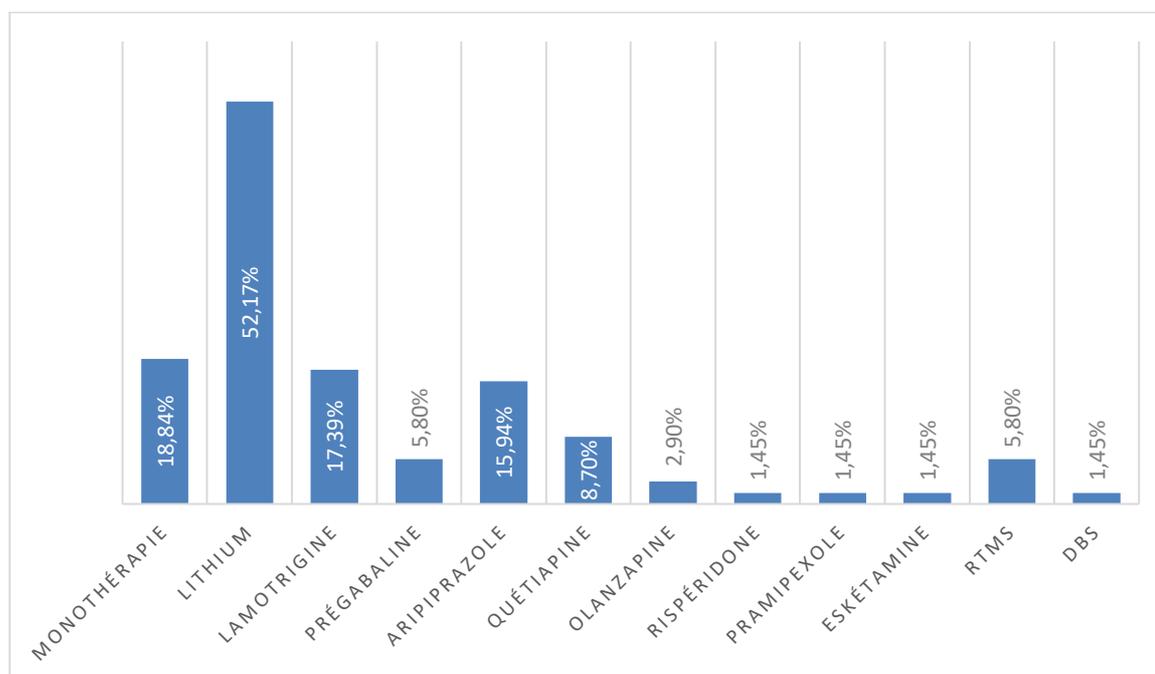


Figure 12 : Associations de molécules avec la phénelzine

L'utilisation en monothérapie de la phénelzine concernait 13 patients (18,8%). Le traitement en association avec la phénelzine le plus employé était le lithium (36 patients). Les deux autres combinaisons les plus courantes étaient l'association à la lamotrigine (12 patients) et à l'aripirazole (11 patients).

### c. Critère de jugement principal

La MADRS à l'introduction était en moyenne de  $35,1 \pm 6,4$ , avec une médiane à 36 et des valeurs allant de 22 à 48, ce qui correspondait à une dépression sévère. À l'introduction du traitement, 37 patients (53,6%) cotaient pour une dépression sévère. À 3 mois de traitement, il n'y avait plus que 55 patients sous phénelzine.

La différence moyenne entre la MADRS à l'introduction et à 3 mois était de  $24,3 \pm 9,1$ , avec une médiane à 24 et des variations de 6 à 42. Quarante patients (72,7%) étaient répondeurs aux IMAO ( $\geq 50\%$  d'amélioration).

$\Delta \geq 3$ mois (N = 55)	Trouble unipolaire (N = 34)	Trouble bipolaire (N = 21)	Trouble de l'humeur + phobie sociale (N = 8)
Répondeurs	26 (76,5%)	20 (95,2%)	8 (100%)
En rémission	18 (52,9%)	12 (57,1%)	5 (62,5%)

Tableau 8 : Taux de répondeurs à 3 mois

Chez les patients répondeurs, la MADRS moyenne à 3 mois était de  $6,3 \pm 4,8$ , avec des valeurs entre 0 et 20. Parmi eux, 30 (43,5%) étaient en rémission (MADRS < 9).

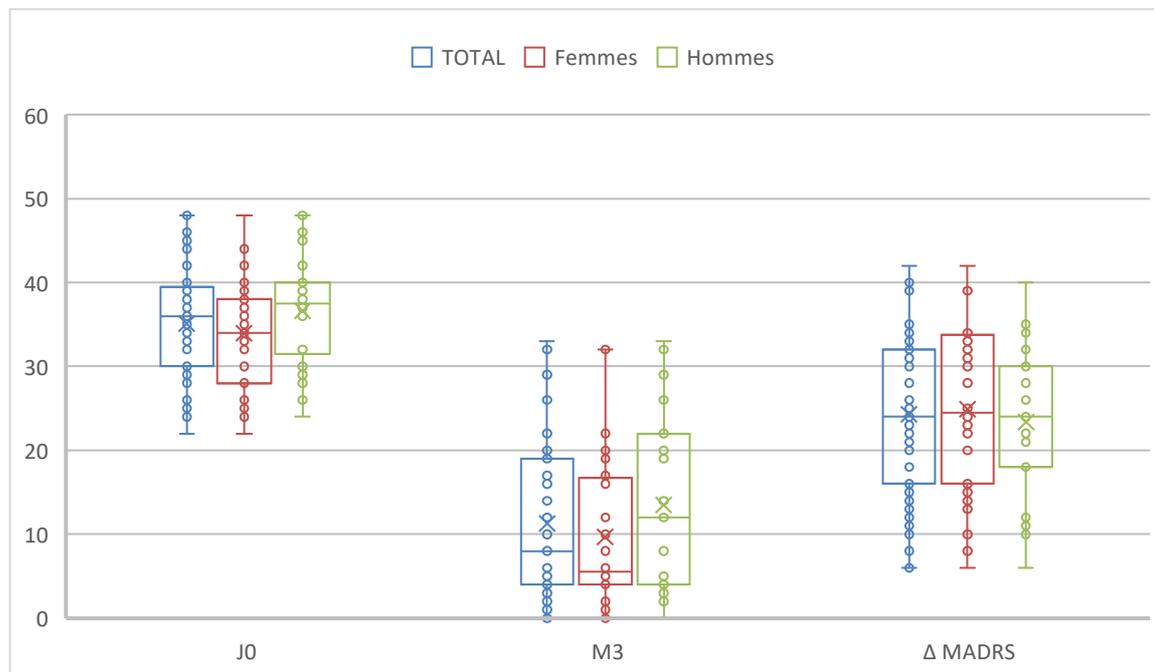


Figure 13 : Scores de MADRS

#### d. Critère de jugement secondaire

Chez les patients répondeurs, le traitement avait été poursuivi au moins jusqu'au 31 décembre 2020 dans 50% des cas. On déplorait 6 arrêts du traitement (13%) pour cause d'effets indésirables graves :

- 4 arrêts pour hypertension paroxystique, dont 2 avant 3 mois ;
- 2 arrêts pour syndrome sérotoninergique, dont 1 avant 3 mois.

On observait également des arrêts pour 3 situations de virage de l'humeur, dont 1 avant 3 mois.

La durée moyenne de traitement des patients répondeurs était de  $29,5 \pm 27,3$  mois, avec une médiane à 22 mois.

Un patient en rémission avait été contraint d'arrêter le traitement devant des effets indésirables graves après 17 mois de traitement, pour un syndrome sérotoninergique déclenché lors d'une anesthésie générale.

Chez les patients non répondeurs, la durée moyenne de traitement était de  $10,2 \pm 13,7$  mois, avec une médiane à 5 mois. Parmi les causes d'arrêts, on retrouvait 1 cas de syndrome sérotoninergique et 2 virages de l'humeur. Seulement 2 patients avaient poursuivi le traitement.

Au total, le traitement par phénelzine avait été poursuivi au moins jusqu'au 31 Décembre 2020 par 25 patients (36,2%), et globalement 47 patients (68,1%) l'avaient poursuivi plus de 6 mois. Chez 10,1% des patients, des effets secondaires graves (syndromes sérotoninergiques, crises hypertensives) avaient nécessité l'arrêt du traitement.

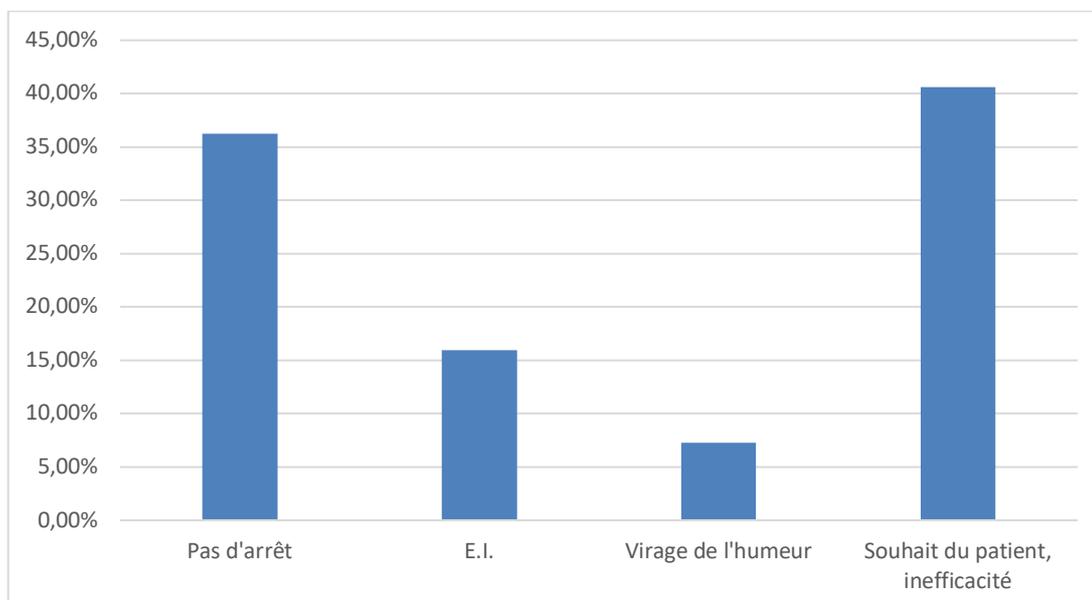


Figure 14 : Causes d'arrêt du traitement

Sur les 69 patients inclus dans cette étude, 7 étaient décédés au 31 Décembre 2020. 5 avaient encore un traitement par IMAO :

- 3 décès de vieillesse chez des patients encore sous IMAO ;
- 1 mort suspecte chez un patient encore sous IMAO, l'autopsie ayant évincé l'imputabilité des IMAO des causes de la mort ;
- 1 décès par cancer ayant nécessité 3 mois plus tôt l'arrêt des IMAO pour incompatibilité avec les traitements antalgiques ;
- 1 suicide 5 mois après l'arrêt du traitement par IMAO devant un trouble de l'usage de l'alcool.

## 4. Discussion

### a. Population

La population étudiée s'apparentait à une population clinique habituelle de patients dépressifs avec un taux de femmes supérieur au taux d'hommes (56,5%). On observe habituellement en population générale un ratio de 2 pour 1 en faveur des femmes dans la dépression (9). La proportion de phobie sociale de 15,9% dans la population étudiée était proche de la prévalence sur la vie entière de 12,1% de phobie sociale chez les patients déprimés (86).

L'âge moyen de 49,6 ans à l'introduction du traitement par IMAO était cohérent avec le fait que les IMAO sont utilisés comme un traitement de recours dans une pathologie où le taux de rechutes et récidives est majeur (10,41).

Les 76,8% de patients traités précédemment par une ou plusieurs techniques de neurostimulation apportaient l'information selon laquelle nous étions face à une population de patients déprimés ultrarésistants. Il est possible que le recours aux IMAO apparaisse comme moins évident aux médecins psychiatres que des techniques plus invasives, dans leur algorithme de prescription.

### b. Critère de jugement principal

Pour limiter les biais dans l'analyse de ce critère de jugement principal, les analyses s'étaient portées sur les cas concrets, c'est-à-dire sans imputation des « *last observation carried forward* », patients ayant interrompu le traitement par phénelzine avant 3 mois.

Le taux de réponse à la phénelzine obtenu dans cette étude (72,7%) était semblable au taux de 70,6% obtenu par Thase en 1995 (87). Cependant, le taux de rémission de 43,5% atteint ici était bien supérieur au taux de 14,5% de l'étude STAR\*D de 2006, pour une taille d'échantillon comparable (41). La population de notre étude correspondait davantage à la méta-analyse de 1995, de par la molécule étudiée (phénelzine) mais aussi de par l'inclusion de patients bipolaires et d'un grand nombre de patients traités précédemment par neurostimulation. Dans l'étude STAR\*D, l'IMAO étudié est la tranylcypromine en 4<sup>ème</sup> ligne, et les patients bipolaires sont exclus. Les critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude STAR\*D ne font pas part de traitements par neurostimulation et les auteurs s'interrogent sur le recours plus précoce à ces méthodes. On peut donc penser qu'aucun ou très peu des patients inclus n'ont bénéficié d'ECT ou de rTMS, contrairement à notre population. On présume donc que la potentialisation des IMAO par de la rTMS majorerait le taux de rémission.

### c. Critère de jugement secondaire

Il était étonnant de constater l'utilisation concomitante majeure du lithium et des IMAO, quand on sait que le lithium entraîne une libération de sérotonine et que les IMAO sont, par leur mécanisme d'action tri-aminergique, de grands pourvoyeurs de ces syndromes (71). On peut donc noter que cette association représente un danger maîtrisé et qu'elle n'est pas à exclure, notamment pour les patients bipolaires (88).

Le taux de « *drop-out* » était de 63,8% dans cette étude, comparativement au taux d'arrêt d'un traitement antidépresseur (toutes classes) calculé à 45% en population générale (89). Cet écart peut s'expliquer par un arrêt précoce du traitement par le psychiatre lorsqu'un doute sur un effet indésirable grave s'installe, mais aussi par une grande proportion d'arrêts pour une mauvaise tolérance de l'hypotension face à une moindre amélioration clinique initiale (46,4%).

En France, la prise d'un traitement antidépresseur par un patient est dans 81,8% des cas inférieure à six mois (90), donnée inverse à ce que nous retrouvons dans cette étude avec 68,1% de poursuite à 6 mois. La population de notre étude était une population qui n'en était pas à sa première prise en charge et avait reçu de l'éducation thérapeutique à plusieurs reprises. On peut penser que dans une telle population, le traitement par IMAO a été prolongé sur plusieurs mois pour tenter d'optimiser les associations de traitement (81,2% des patients avaient reçu une pluri-thérapie médicamenteuse ou une neurostimulation).

#### Un traitement par IMAO c'est :

- Un traitement du patient jeune comme du patient âgé.
- Un traitement du patient unipolaire comme bipolaire.
- Un taux de réponse supérieur à 70%.
- Une utilisation en association avec le lithium possible.
- Un traitement qui n'est pas mortel !

#### **d. Intérêts et limites**

La grande difficulté de cette étude résidait dans son caractère rétrospectif, avec un manque de fiabilité dans la récolte de certaines données et des informations complémentaires.

Pour limiter le biais de classement induit par le calcul *a posteriori* des MADRS, les échelles avaient été calculées par 2 investigateurs puis comparées entre-elles. Lorsqu'il manquait des données ou lorsque les patients n'étaient plus suivis sur la région au 31 décembre 2020, les prescripteurs ou les patients avaient été contactés directement pour un complément d'informations afin d'éviter les biais de mémoire ou d'attrition. Malgré tout, beaucoup de données épidémiologiques n'avaient pas été collectées systématiquement ni avec précision, comme le début de l'épisode index, le nombre d'épisodes antérieurs, l'âge de début de la maladie, les antécédents de tentative de suicide, les antécédents familiaux de trouble de l'humeur, les co-occurrences de troubles anxieux et de troubles de l'usage de substances, et le statut socio-professionnel du patient.

Pour autant, avec des résultats encourageants, comme notamment un taux de rémission supérieur aux données de la littérature, cette étude confirme l'intérêt thérapeutique des IMAO irréversibles et non sélectifs. Ces résultats laissent entendre qu'il y a des sous-groupes de patients qui sont de meilleurs répondeurs.

Mais alors que nous avons interrogé l'ensemble des PUI de la région Normandie, compte tenu de la prévalence des épisodes dépressifs caractérisés et de leur évolutivité en population générale, il est étonnant de constater que seuls 69 patients ont été inclus dans cette étude décennale. Il serait intéressant de s'intéresser non plus aux patients mais aux prescripteurs lorsque l'on évoque les IMAO.

#### **IV. Habitudes de prescriptions des antidépresseurs**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective réalisée par le biais d'un questionnaire numérique (Annexe 6) au cours des mois de juin et juillet 2021, et s'adressant à tous les psychiatres normands.

##### **1. Objectif**

L'objectif est de dénombrer les médecins psychiatres ayant recours aux IMAO irréversibles et non sélectifs dans la région Normandie et d'identifier les facteurs de résistance à cette prescription.

##### **2. Matériels et méthodes**

Le questionnaire numérique, interrogeant les habitudes de prescriptions des antidépresseurs et la formation reçue quant à l'usage et la prescription des IMAO, a été partagé avec plusieurs établissements et groupes de médecins psychiatres thésés et d'internes en psychiatrie de la région Normandie :

- Association des internes en psychiatrie de Caen (PsyCHIC)
- Association des internes en psychiatrie de Rouen (AIPHAN)
- Centre Hospitalier de Dieppe
- Centre Hospitalier de Flers
- Centre Hospitalier du Havre
- Centre Hospitalier de Navarre
- Centre Hospitalier du Rouvray
- Centre Hospitalier Universitaire de Caen
- Centre Psychiatrique de l'Orne
- Clinique de la Mare Ô Dans
- Clinique des Boucles de la Seine
- Établissement Public de Santé Mentale de Caen
- Fondation Bon Sauveur de la Manche
- Groupe de Recherche et d'Études en Psychiatrie (GREP)
- Société des Psychiatres Libéraux de la Région Rouennaise (SPLIRR)

Il a été distribué une première fois, puis relancé à 2 reprises, à 2 semaines d'intervalle. La clôture des réponses s'est faite à 8 semaines.

### 3. Résultats

Sur 179 médecins psychiatres et 101 internes en psychiatrie interrogés, nous avons obtenu 130 réponses de la part de 87 médecins thésés (48,6% des médecins thésés sondés) et de 43 internes (42,6% des internes sondés).

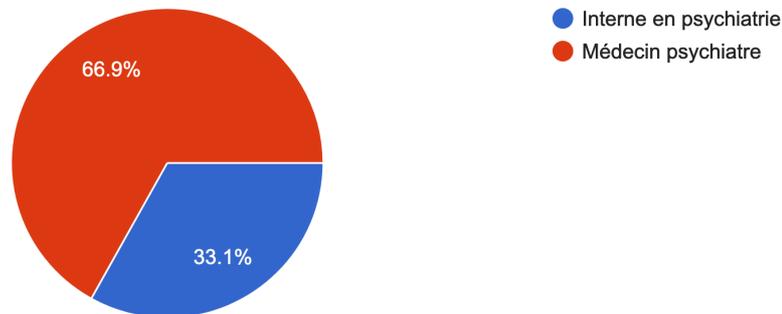


Figure 15 : Proportions de répondants

Le pourcentage de patients ayant un trouble de l'humeur dans la patientèle avait été estimé à 53% en moyenne. Quarante-neuf praticiens (68,5%) estimaient avoir au moins 50% de patients déprimés.

≤ 20%	] 20% - 50% [	≥ 50%
7 (5,4%)	34 (26,2%)	89 (68,5%)

Tableau 9 : Taux de patients déprimés dans la patientèle

Les internes avaient en moyenne  $28,4 \pm 1,9$  ans, avec une médiane à 29 ans et des âges entre 24 et 33 ans. Les médecins thésés avaient en moyenne  $42,3 \pm 11,4$  ans, avec une médiane de 39 ans et des âges de 29 à 72 ans.

Deux praticiens (1,5%) déclaraient prescrire de manière courante des IMAO irréversibles et non sélectifs en deuxième intention.

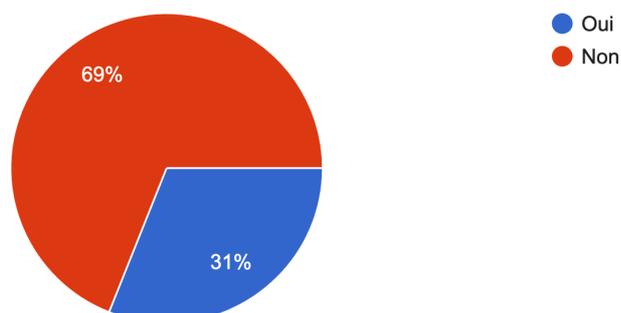


Figure 16 : Taux de médecins ayant déjà prescrit un IMAO irréversible et non sélectif (phénelzine NARDIL® ou iproniazide MARSILID®)

Parmi les 24-30 ans, majoritairement internes, 27,3% disaient avoir déjà prescrit des IMAO irréversibles et non sélectifs. Chez les jeunes médecins thésés, jusqu'à 35 ans, ils étaient 31,3% à avoir prescrit au moins une fois de la phénelzine. Enfin, 35,2% des médecins psychiatres de plus de 35 ans avaient eu recours à la phénelzine ou l'iproniazide par le passé.

	<b>24-30 ans (N = 44)</b>	<b>30-35 ans (N = 32)</b>	<b>Plus de 35 ans (N = 54)</b>
<b>Expérience des IMAO</b>	12 (27,3%)	10 (31,3%)	19 (35,2%)

Tableau 10 : Taux de patients déprimés dans la patientèle

La totalité des internes prescrivant des IMAO le faisait dans une indication de dépression résistante. Chez les médecins thésés, cette indication était elle aussi majoritaire à 89,3%.

	<b>Internes prescripteurs (N = 13)</b>	<b>Médecins thésés prescripteurs (N = 30)</b>
Dépressions atypiques	4 (30,8%)	7 (23,3%)
Dépressions marquées d'une forte anhédonie	2 (15,4%)	7 (23,3%)
Dépressions résistantes	13 (100%)	25 (83,3%)
Phobie sociale	1 (7,7%)	2 (6,7%)
Dépression avec trouble panique	1 (7,7%)	1 (3,3%)
Expérience positive	1 (7,7%)	9 (30%)

Tableau 11 : Motifs et indications de prescription des IMAO

Seize médecins thésés (27,1%), n'ayant jamais prescrit d'IMAO, alléguaient avoir reçu une formation à la prescription sur les IMAO depuis le début de leurs études. Vingt-six praticiens (44,1%) disaient avoir assisté un collègue ou avoir été guidé dans la prescription des IMAO au moins une fois depuis le début de leur cursus médical.

	Internes non prescripteurs (N = 30)	Médecins thésés non prescripteurs (N = 59)
Regret de ne pas utiliser les IMAO	8 (26,7%)	15 (25,4%)
Formation à la prescription des IMAO reçue	3 (10%)	16 (27,1%)
Informations reçues par des collègues	13 (43,3%)	19 (32,2%)
Informations reçues au cours d'un enseignement théorique	8 (26,7%)	23 (39%)
Informations reçues en congrès	2 (6,7%)	15 (25,4%)
Informations reçues au cours d'une lecture scientifique	4 (13,3%)	21 (35,6%)
Pas d'information reçue	6 (20%)	7 (11,9%)
Assistance ou prescription guidée	5 (16,7%)	26 (44,1%)

Tableau 12 : Formation à la prescription des IMAO

Quatre-vingt-neuf médecins, internes ou thésés (68,5%), déclaraient majoritairement craindre le risque d'interactions médicamenteuses en prescrivant des IMAO. Ils étaient 48,5% à craindre des effets indésirables graves (crise hypertensive paroxystique, syndrome sérotoninergique), et 37,2% des internes et 39,1% des médecins thésés étaient inquiets d'une prescription réservée à un usage hospitalier et de la réglementation de l'ATU.

	Internes		Médecins thésés	
	Déjà prescripteurs (N = 13)	Non prescripteurs (N = 30)	Déjà prescripteurs (N = 28)	Non prescripteurs (N = 59)
Réservé à un usage hospitalier et réglementation de l'ATU	8 (61,5%)	8 (26,7%)	13 (46,4%)	21 (35,6%)
Période de <i>wash-out</i> et majoration du risque suicidaire	7 (53,8%)	8 (26,7%)	15 (53,6%)	16 (27,1%)
Risque d'interactions médicamenteuses	11 (84,6%)	18 (60%)	18 (64,3%)	42 (71,2%)
Régime alimentaire	3 (23,1%)	2 (6,7%)	4 (14,3%)	7 (11,9%)
Risque d'hypotension orthostatique	4 (30,8%)	5 (16,7%)	8 (28,6%)	14 (23,7%)
Risque de crise hypertensive paroxystique	2 (15,4%)	1 (3,3%)	2 (7,1%)	6 (10,2%)
Risque de syndrome sérotoninergique	8 (61,5%)	9 (30%)	14 (50%)	21 (35,6%)
Autres craintes	6 (46,2%)	19 (63,3%)	1 (3,6%)	32 (54,2%)

Tableau 13 : Motifs de résistance à la prescription des IMAO

## 4. Discussion

Sur l'ensemble de la population médicale sondée, un peu moins de la moitié des praticiens avaient répondu au questionnaire (46,4%). Malgré tout, ce pourcentage de participation reste bon par rapport à d'autres études. Les internes s'étaient nettement moins mobilisés que les médecins thésés, alors qu'ils étaient eux-mêmes susceptibles d'avoir recours à cette solidarité pour les travaux de thèse de médecine ou mémoire de DES. Un taux de réponse supérieur à 50% voire 60% aurait permis des résultats plus fiables et plus représentatifs de la population normande.

D'après les cartes de prévalence de l'Assurance Maladie de 2018 (91–93), les taux standardisés en Normandie étaient de :

- 6,8‰ de patients pris en charge pour des troubles psychotiques ;
- 22,8‰ de patients pris en charge pour des troubles de l'humeur ;
- 9‰ de patients pris en charge pour des troubles addictologiques.

On peut donc considérer que sur le territoire normand, la patientèle d'un médecin psychiatre est en moyenne de 59,2% de patients présentant un trouble de l'humeur. La population de patients concernés par ce questionnaire (53%) semblait donc assez représentative de la population réelle normande. On présume donc avoir une bonne qualité de réponse à ce questionnaire.

Lorsque l'on s'arrête sur les taux de prescription d'IMAO parmi les internes, les médecins thésés en début d'exercice, et les plus expérimentés, on constatait une augmentation du taux de prescription avec l'avancée en âge. Ceci peut s'expliquer par un accroissement d'expertise clinique et thérapeutique au cours de son exercice et l'adressage en recours de patients en échec thérapeutique. On peut aussi expliquer une prescription mineure chez les internes, conditionnée par l'approbation d'un médecin thésé hospitalier pour satisfaire aux conditions de l'ATU.

Dans le contexte actuel des bonnes pratiques de prescription des antidépresseurs, le recours aux IMAO arrive en pénultième ligne de traitement, pour des raisons de sécurité d'emploi et de risque d'effets indésirables graves. À ceci se rajoute une procédure de prescription sous ATU qui peut freiner des praticiens peu informés et qui n'iront vers les IMAO qu'en ultime recours. C'est sans étonnement que ce questionnaire rapportait une prescription principale pour des dépressions résistantes, plutôt que pour les indications premières de dépressions atypiques, avec forte anhédonie et phobie sociale associée.

Les médecins non prescripteurs affirmaient à 14,6% n'avoir jamais reçu d'information sur les IMAO, alors qu'au moins une note sur les IMAO figure dans le Référentiel de psychiatrie et addictologie à l'usage des internes en psychiatrie (2).

Parmi les médecins thésés non prescripteurs, 44,1% disaient avoir déjà assisté ou avoir été guidés dans la prescription d'un IMAO irréversible non sélectif depuis le début de leur formation. Mais seulement 27,1% de ce même groupe se disaient formés. Ces déclarations ne semblent pas réalistes. On a pu être formé, mais n'avoir pas pratiqué. Il aurait au moins dû y avoir autant de réponses aux questions « Vous a-t-on toutefois formé à utiliser les IMAO ? \* » et « Durant votre formation ou au cours de votre activité, avez-vous pu/vu prescrire des IMAO au moins une fois ? \* ». Ces déclarations engagent la formation continue et la curiosité intellectuelle de chaque médecin, qui plus est lorsqu'il s'agit des tous premiers antidépresseurs qui ont constitué notre arsenal thérapeutique actuel.

« On ne connaît bien une science que quand on en connaît l'histoire. » Auguste Comte

Enfin, un test du  $\chi^2$  de 62,793, supérieur à la valeur cible de 24,322 au risque de 0,1%, confirmait un lien entre les motifs de résistance à la prescription des IMAO et le fait d'avoir déjà prescrit au moins une fois des IMAO. Pour autant, les données recueillies montraient que l'ensemble des médecins, prescripteurs ou non, craignaient les interactions médicamenteuses sans pour autant réaliser que ce sont elles qui mènent aux effets indésirables graves (hypertension paroxystique et syndrome sérotoninergique). On a peur des IMAO parce qu'on nous a dit d'avoir peur des IMAO, mais on ne sait pas vraiment pourquoi on en a peur !

Malgré les déboires de cette classe thérapeutique, les IMAO revêtent tout de même de nombreux intérêts et restent essentiels à la pharmacopée :

- Il s'agit plutôt de molécules en 3<sup>ème</sup> intention, du fait de la prescription sous ATUn et des responsabilités qu'elle engage.
- Ce sont des traitements qui peuvent s'avérer très efficaces lorsqu'employés dans les bonnes indications.

Ces molécules ne sont pas si compliquées à manipuler si l'on en prend l'habitude. Elles sont d'autant bien tolérées que l'éducation thérapeutique du patient a été faite en amont. Les restrictions alimentaires sont largement supportables. Et la principale cause de mauvaise tolérance, l'hypotension, peut être évitée en diminuant les traitements antihypertenseurs éventuels, en préconisant une bonne hydratation, et en titrant prudemment tous les 14 jours.

Un traitement par IMAO c'est :

- Un traitement de 3<sup>ème</sup> intention.
- Une éducation thérapeutique garante d'une bonne efficacité.
- Une alimentation moins restreinte qu'on ne l'imagine.
- Une association de traitements possible.
- Un traitement qui fonctionne chez les patients désespérés, et désespérants !

## Conclusion

Le trouble dépressif caractérisé est un trouble de l'humeur fréquent, à tendance chronique, et invalidant. La dépression se montre pourvoyeuse d'une importante morbidité mais aussi d'une surmortalité suicidaire et non suicidaire.

Les recommandations et le paradigme actuel de la réponse au traitement antidépresseur reposent sur la stratégie séquentielle par « essai-erreur » qui paraît largement perfectible. Il persiste une inertie dans ce modèle, malgré les connaissances scientifiques de la maladie dépressive qui stipulent que la rémission complète doit être l'objectif prioritaire d'un traitement antidépresseur incisif d'emblée.

Des premiers antidépresseurs révolutionnaires découverts dans les années 1950 à nos jours où leur évocation fait frémir, les IMAO traversent les décennies sans réussir à redorer leur blason. Les effets indésirables graves survenus dès les premières années alimentent encore de fausses croyances sur leur sécurité d'usage et leur intérêt.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail de thèse, à la place des IMAO dans la prise en charge des épisodes dépressifs de nos jours. Nous avons d'une part étudié l'efficacité et la tolérance de la phénelzine, IMAO irréversible et non sélectif, dans la population normande ; et nous avons d'autre part interrogé les médecins psychiatres normands sur la place des IMAO dans leurs pratiques.

Les résultats présentés ici confirment l'intérêt clinique et pharmacologique de cette classe de molécule sans minimiser le risque d'effet indésirable grave, et apprécient le manque d'expertise à la prescription. Alors, est-il toujours raisonnable d'avoir peur des effets secondaires connus et qui peuvent être anticipés ?

« Les IMAO, c'est la clozapine de la dépression. »

## **Bibliographie**

1. Le Mappian M. Aspect clinique des états dépressifs. *L'Encéphale*. 2007;33.
2. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, éditeurs. *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 2e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2016. (L'officiel ECN).
3. Delay J, Roussy G, Alcan F. *Les dérèglements de l'humeur*. 1946.
4. *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders*. 2013. (American Psychiatric Association).
5. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#>
6. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 1 avr 2005;31(2):182-94.
7. World Health Organization. *The global burden of disease* [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204178>
8. Chevreur K, Prigent A, Bourmaud A, Leboyer M, Durand-Zaleski I. The cost of mental disorders in France. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 août 2013;23(8):879-86.
9. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2005;84(2-3):117-25.
10. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3-21.
11. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *The Lancet*. 2003;361(9358):653-61.
12. *Suicide et tentative de suicides : données nationales et régionales* [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/suicide-et-tentative-de-suicides-donnees-nationales-et-regionales>
13. Boyd A, Van de Velde S, Vilagut G, de Graaf R, O'Neill S, Florescu S, et al. Gender differences in mental disorders and suicidality in Europe: Results from a large cross-sectional population-based study. *J Affect Disord*. 1 mars 2015;173:245-54.
14. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2014;13(2):153-60.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1960;23:56-62.
16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1979;134:382-9.
17. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.
18. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 1997;54(11):993-9.

19. Nierenberg AA. Predictors of response to antidepressants: general principles and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am.* juin 2003;26(2):345-52, viii.
20. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T, Hertfordshire Neuroscience Research group. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord.* nov 2002;72(2):177-84.
21. Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry.* déc 2012;169(12):1238-44.
22. Hawton K, Casañas I, Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2013;147:17-28.
23. Treadway MT, Pizzagalli DA. Imaging the pathophysiology of major depressive disorder - from localist models to circuit-based analysis. *Biol Mood Anxiety Disord.* 7 mars 2014;4(1):5.
24. Poirier-Littre MF, Lôo H, PASCALIS. Facteurs non spécifiques de variations de paramètres biologiques étudiés en psychiatrie biologique. Discussion. *Ann Méd-Psychol.* 1992;150(2-3):181-6.
25. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 1 avr 2001;11(2):240-9.
26. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7(4):524-33; discussion 523-524.
27. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* sept 2008;213(1-2):93-118.
28. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 3 janv 2008;358(1):55-68.
29. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* oct 2008;455(7215):894-902.
30. Nemeroff CB, Schatzberg AF. The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology - University of Missouri Libraries [Internet]. Disponible sur: [http://link.library.missouri.edu/portal/The-American-Psychiatric-Publishing-textbook-of/x\\_DYrcfRA74/](http://link.library.missouri.edu/portal/The-American-Psychiatric-Publishing-textbook-of/x_DYrcfRA74/)
31. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(Suppl 1):9-13.
32. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its  $\alpha$ -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 17 mars 2017;8:42.
33. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2007;64(3):327-37.
34. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* août 2016;17(8):524-32.
35. Leuchter A, Cook I, Hunter A, Korb A. A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues Clin Neurosci.* 12 déc 2009;11:435-46.
36. NIMH. Strategic Plan for Research [Internet]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/sp2020>
37. NIMH. Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies® (BRAIN) Initiative [Internet]. Disponible sur: <https://braininitiative.nih.gov/>
38. Keller M. Remission versus response: The new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry.* 1 févr 2004;65 Suppl 4:53-9.
39. Anseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, Migeotte A, Leyman S, Mignon A. Objective: remission of depression in primary care. *Eur Neuropsychopharmacol.* mars 2009;19(3):169-76.

40. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. févr 2004;25(1):119-42.
41. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. nov 2006;163(11):1905-17.
42. HAS. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi - Recommandation pour la pratique clinique. 2017 p. 380.
43. Fochtmann LJ, Gelenberg AJ. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 2nd Edition. *FOCUS*. janv 2005;3(1):34-42.
44. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):28-40.
45. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Trial: A Review. *Can J Psychiatry*. mars 2010;55(3):126-35.
46. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of Antidepressant Treatment for Adults With Depression in the United States. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):101-8.
47. Zarifian E, Loo H. Les antidépresseurs : aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques. Printel. 1982. 475 p. (Roche).
48. Cerletti U. L'électroshock. *Riv Sper Freniat*. 1940;134(64):209-310.
49. Delay J, Sizaret P, Deniker P, Laine B. Les dinitriles en psychiatrie. Essais de traitement par le dinitrile succinique. *Sem Hôp Paris*. 1949;25(95):3959-63.
50. Hyden H, Harteluis H. Stimulation of nucleoprotein production in the nerve cells by malonitrile and its effect on psychic function in mental disorders. *Acta Neurol Psychiat*. 1948;suppl. 48(1):117.
51. Bosworth DM. Iproniazid : a brief review of its introduction and clinical use. *Ann NY Acad Science*. 1959;80(3):809-13.
52. Kline NS. Monoamine oxidase Inhibitors : An unfinished Picaresque Tale. In: *Discoveies In Biological Psychiatry*. Ayd F. édit. Toronto: J.B. Lippincott Philadelphia; 1970. p. 194-204.
53. Davies WA. The history of Marsilid. *J Clin Exp Psychopath*. 1958;2(suppl. 1):1-10.
54. Zeller EA, Barsky J, Berman ER, Fouts JR. Action of isonicotinic acid hydrazide and related compounds on enzymes of brain and other tissues. *J Lab Clin Méd*. 1952;(40):965-6.
55. Delay J, Laine B, Buisson JF. Note concernant l'action de l'isocotinyldiazide dans le traitement des états dépressifs. *Ann Médicopsychol*. 1952;2(5):689-92.
56. Loomer MP, Saunders JC, Kline NS. Iproniazid, an amine oxidase inhibitor, as an exemple of a psychic energizer. *Am Psych. iat Ass Res Rep*. 1957;(8):129-41.
57. Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *Journ Clin Experim Psychop*. 1958;6(2, suppl. 1):72-9.
58. Crane GE. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psych Res Rep Amer Psych Assoc*. 1957;(8):142-52.
59. Crane GE. Further studies on iproniazid phosphate. *J Nerv Ment Dis*. 1957;(124):322-31.
60. Scherbel AL. The effect of isoniazid and of iproniazid in patients with rhumatoïd arthritis. *Cleveland Clin Guart*. 1957;(24):90-7.
61. Tauber CG. Marsilid in der Behandlung depressiver Zustände. 1959;48(20):489-94.

62. Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (marsilid) in the treatment of mental disease; a preliminary report. *Am Pract Dig Treat.* août 1953;4(8):519-20.
63. Kamman GR, Freeman JG, Lucero RJ. The effect of 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazide (IIH) on the behavior of long-term mental patients. *J Nerv Ment Dis.* nov 1953;118(5):391-407.
64. Lauras A. [ANTIDEPRESSIVE CHEMOTHERAPY. I. PRODUCTS - INDICATIONS AND RESULTS]. *Concours Med.* 26 sept 1964;86:5241-8.
65. Kaplan HI, Sadock BJ. *Médicaments en psychiatrie.* Pradel; 1997. 256 p.
66. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juill 2013;(7):CD004185.
67. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017;45.
68. ATUN - NARDELZINE 15 mg, comprimé - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/nardelzine-15-mg-comprime>
69. Da Prada M, Zürcher G, Wüthrich I, Haefely WE. On tyramine, food, beverages and the reversible MAO inhibitor moclobemide. *J Neural Transm Suppl.* 1988;26:31-56.
70. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mars 1999;20(3):226-47.
71. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* [Internet]. Cambridge University Press; 2013. 626 p. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/stahls-essential-psychopharmacology-neuroscientific-basis-and-practical-application-third-edition-by-s-m-stahl-p-1096-8500-isbn-978052167361-pb-cambridge-university-press-new-york-2008/E98196AB6B2FF70877C16B6568D19289>
72. Patkar AA, Pae C-U, Masand PS. Transdermal selegiline: the new generation of monoamine oxidase inhibitors. *CNS Spectr.* mai 2006;11(5):363-75.
73. Chen K, Holschneider DP, Wu W, Rebrin I, Shih JC. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem.* 1 sept 2004;279(38):39645-52.
74. Mendis N, Pare CM, Sandler M, Glover V, Stern GM. Is the failure of (-)deprenyl, a selective monoamine oxidase B inhibitor, to alleviate depression related to freedom from the cheese effect? *Psychopharmacology (Berl).* 1981;73(1):87-90.
75. Sunderland T. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(8):607-15.
76. Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease--a review. *Expert Opin Pharmacother.* oct 2005;6(12):2061-75.
77. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: The role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2007;21(5):461-71.
78. May;2:14-24 CP 2003. Serotonin syndrome: How to avoid, identify, & treat dangerous drug interactions [Internet]. Disponible sur: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/66158/serotonin-syndrome-how-avoid-identify-treat-dangerous-drug-interactions/page/0/1>
79. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry.* 1 juin 2006;59(11):1046-51.
80. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juin 2006;42(11):1578-83.
81. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* juin 1985;46(6):206-9.

82. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;1(11):127-32.
83. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* déc 1989;9(6):397-402.
84. Shulman KI, Walker SE. Refining the MAOI diet: tyramine content of pizzas and soy products. *J Clin Psychiatry.* mars 1999;60(3):191-3.
85. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Taylor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry.* mars 1996;57(3):99-104.
86. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2005;62(6):593-602.
87. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1995;12(3):185-219.
88. Nardil (phenelzine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug/nardil-phenelzine-342951#3>
89. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 7 avr 2018;391(10128):1357-66.
90. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S, Verdoux H. Étude sur la durée des traitements antidépresseurs en France et ses déterminants à partir des bases de données de l'Assurance maladie. *L'Encéphale.* 1 mai 2011;37:S36-41.
91. Carte de prévalence de la prise en charge pour des troubles psychotiques | L'Assurance Maladie [Internet]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-prevalence-troubles-psychotiques>
92. Carte de prévalence de la prise en charge pour des troubles névrotiques et de l'humeur | L'Assurance Maladie [Internet]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-prevalence-troubles-nevrotiques-humeur>
93. Carte de prévalence de la prise en charge pour des troubles addictifs | L'Assurance Maladie [Internet]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-prevalence-troubles-addictifs>

## Annexes

### Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produits, FDA

#### **NARDIL<sup>®</sup>** **(Phenelzine Sulfate Tablets, USP)**

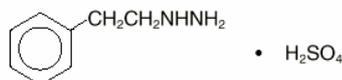
---

##### **Suicidality and Antidepressant Drugs**

Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Nardil or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Nardil is not approved for use in pediatric patients. (See Warnings: Clinical Worsening and Suicide Risk, Precautions: Information for Patients, and Precautions: Pediatric Use)

##### **DESCRIPTION**

NARDIL<sup>®</sup> (phenelzine sulfate) is a potent inhibitor of monoamine oxidase (MAO). Phenelzine sulfate is a hydrazine derivative. It has a molecular weight of 234.27 and is chemically described as  $C_8 H_{12} N_2 \cdot H_2SO_4$ . Its chemical structure is shown below:



Molecular weight: 234.27

Each NARDIL film-coated tablet for oral administration contains phenelzine sulfate equivalent to 15 mg of phenelzine base and the following inactive ingredients: mannitol, USP; croscarmellose sodium, NF; povidone, USP; edetate disodium, USP; magnesium stearate, NF; isopropyl alcohol, USP; purified water, USP; opadry orange Y30-13242A; simethicone emulsion, USP.

##### **CLINICAL PHARMACOLOGY**

Monoamine oxidase is a complex enzyme system, widely distributed throughout the body. Drugs that inhibit monoamine oxidase in the laboratory are associated with a number of clinical effects. Thus, it is unknown whether MAO inhibition per se, other pharmacologic actions, or an interaction of both is responsible for the clinical effects observed. Therefore, the physician should become familiar with all the effects produced by drugs of this class.

### **Pharmacokinetics**

**Absorption** – Following a single 30 mg dose of NARDIL® (2 X 15 mg tablets), a mean peak plasma concentration (C<sub>max</sub>) of 19.8 ng/mL occurred at a time (T<sub>max</sub>) of 43 minutes postdose.

**Metabolism** – NARDIL® is extensively metabolized, primarily by oxidation via monoamine oxidase. After oral administration of <sup>13</sup>C<sub>6</sub>-phenelzine, 73% of the administered dose was recovered in urine as phenylacetic acid and parahydroxyphenylacetic acid within 96 hours. Acetylation to N<sup>2</sup>-acetylphenelzine is a minor pathway.

**Elimination** – The mean elimination half-life after a single 30 mg dose is 11.6 hours. Multiple dose pharmacokinetics have not been studied in man.

### **INDICATIONS AND USAGE**

NARDIL has been found to be effective in depressed patients clinically characterized as “atypical,” “nonendogenous,” or “neurotic.” These patients often have mixed anxiety and depression and phobic or hypochondriacal features. There is less conclusive evidence of its usefulness with severely depressed patients with endogenous features.

NARDIL should rarely be the first antidepressant drug used. Rather, it is more suitable for use with patients who have failed to respond to the drugs more commonly used for these conditions.

### **CONTRAINDICATIONS**

NARDIL should not be used in patients who are hypersensitive to the drug or its ingredients, with pheochromocytoma, congestive heart failure, severe renal impairment or renal disease, a history of liver disease, or abnormal liver function tests.

The potentiation of sympathomimetic substances and related compounds by MAO inhibitors may result in hypertensive crises (see WARNINGS). Therefore, patients being treated with NARDIL should not take sympathomimetic drugs (including amphetamines, cocaine, methylphenidate, dopamine, epinephrine, and norepinephrine) or related compounds (including methyl dopa, L-dopa, L-tryptophan, L-tyrosine, and phenylalanine). Hypertensive crises during NARDIL therapy may also be caused by the ingestion of foods with a high concentration of tyramine or dopamine. Therefore, patients being treated with NARDIL should avoid high protein food that has undergone protein breakdown by aging, fermentation, pickling, smoking, or bacterial contamination. Patients should also avoid cheeses (especially aged varieties), pickled herring, beer, wine, liver, yeast extract (including brewer’s yeast in large quantities), dry sausage (including Genoa salami, hard salami, pepperoni, and Lebanon bologna), pods of broad beans (fava beans), and yogurt. Excessive amounts of caffeine and chocolate may also cause hypertensive reactions.

NARDIL should not be used in combination with dextromethorphan or with CNS depressants such as alcohol and certain narcotics. Excitation, seizures, delirium, hyperpyrexia, circulatory collapse, coma, and death have been reported in patients receiving MAOI therapy who have been given a single dose of meperidine. NARDIL should not be administered together with or in rapid succession to other MAO inhibitors

because HYPERTENSIVE CRISES and convulsive seizures, fever, marked sweating, excitation, delirium, tremor, coma, and circulatory collapse may occur.

Concomitant use with meperidine is contraindicated (see WARNINGS).

***A List of MAO Inhibitors by Generic Name Follows:***

pargyline hydrochloride  
pargyline hydrochloride  
and methylclothiazide  
furazolidone  
isocarboxazid  
procarbazine  
tranylcypromine

NARDIL should also not be used in combination with buspirone HCl, since several cases of elevated blood pressure have been reported in patients taking MAO inhibitors who were then given buspirone HCl. At least 14 days should elapse between the discontinuation of NARDIL and the institution of another antidepressant or buspirone HCl, or the discontinuation of another MAO inhibitor and the institution of NARDIL.

There have been reports of serious reactions (including hyperthermia, rigidity, myoclonic movements and death) when serotonergic drugs (e.g., dexfenfluramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine) have been combined with an MAO inhibitor. Therefore, the concomitant use of NARDIL with serotonergic agents is contraindicated (see PRECAUTIONS-Drug Interactions). At least 14 days should elapse between the discontinuation of an MAO inhibitor and the start of a serotonin re-uptake inhibitor or vice-versa, with the exception of fluoxetine. Allow at least five weeks between discontinuation of fluoxetine and initiation of NARDIL and at least 14 days between discontinuation of NARDIL and initiation of fluoxetine, or other serotonergic agents. Before initiating NARDIL after using other serotonergic agents, a sufficient amount of time must be allowed for clearance of the serotonergic agent and its active metabolites.

The combination of MAO inhibitors and tryptophan has been reported to cause behavioral and neurologic syndromes including disorientation, confusion, amnesia, delirium, agitation, hypomanic signs, ataxia, myoclonus, hyperreflexia, shivering, ocular oscillations, and Babinski signs.

The concurrent administration of an MAO inhibitor and bupropion hydrochloride (Wellbutrin®) is contraindicated. At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAO inhibitor and initiation of treatment with bupropion hydrochloride.

Patients taking NARDIL should not undergo elective surgery requiring general anesthesia. Also, they should not be given cocaine or local anesthesia containing sympathomimetic vasoconstrictors. The possible combined hypotensive effects of NARDIL and spinal anesthesia should be kept in mind. NARDIL should be discontinued at least 10 days prior to elective surgery.

MAO inhibitors, including NARDIL, are contraindicated in patients receiving guanethidine.

## WARNINGS

### Clinical Worsening and Suicide Risk

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, obsessive compulsive disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug vs placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in Table 1.

Table 1	
Age Range	Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional cases
18-24	5 additional cases
	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer case
≥65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric trials. There were suicides in the adult trials, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.

It is unknown whether the suicidality risk extends to longer-term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.

**All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.**

The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for major depressive disorder as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

**Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to health care providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers.** Prescriptions for Nardil should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

**Screening Patients for Bipolar Disorder:** A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled trials) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. It should be noted that Nardil is not approved for use in treating bipolar depression.

It should be noted that NARDIL is not approved for use in treating any indications in the pediatric population.

The most serious reactions to NARDIL involve changes in blood pressure.

*Hypertensive Crises:* The most important reaction associated with NARDIL administration is the occurrence of hypertensive crises, which have sometimes been fatal.

These crises are characterized by some or all of the following symptoms: occipital headache which may radiate frontally, palpitation, neck stiffness or soreness, nausea, vomiting, sweating (sometimes with fever and sometimes with cold, clammy skin), dilated pupils, and photophobia. Either tachycardia or bradycardia may be present and can be associated with constricting chest pain.

NOTE: Intracranial bleeding has been reported in association with the increase in blood pressure.

Blood pressure should be observed frequently to detect evidence of any pressor response in all patients receiving NARDIL. Therapy should be discontinued immediately upon the occurrence of palpitation or frequent headaches during therapy.

*Recommended treatment in hypertensive crisis:* If a hypertensive crisis occurs, NARDIL should be discontinued immediately and therapy to lower blood pressure should be instituted immediately. On the basis of present evidence, phentolamine is recommended. (The dosage reported for phentolamine is 5 mg intravenously.) Care should be taken to administer this drug slowly in order to avoid producing an excessive hypotensive effect. Fever should be managed by means of external cooling.

*Warning to the Patient:* All patients should be warned that the following foods, beverages, and medications must be avoided while taking NARDIL, and for two weeks after discontinuing use.

***Foods and Beverages To Avoid***

*Meat and Fish*

- Pickled herring
- Liver
- Dry sausage (including Genoa salami, hard salami, pepperoni, and Lebanon bologna)

*Vegetables*

- Broad bean pods (fava bean pods)
- Sauerkraut

*Dairy Products*

- Cheese (cottage cheese and cream cheese are allowed)
- Yogurt

*Beverages*

- Beer and wine
- Alcohol-free and reduced-alcohol beer and wine products

*Miscellaneous*

- Yeast extract (including brewer's yeast in large quantities)
- Meat extract
- Excessive amounts of chocolate and caffeine

Also, any spoiled or improperly refrigerated, handled, or stored protein-rich foods such as meats, fish, and dairy products, including foods that may have undergone protein changes by aging, pickling, fermentation, or smoking to improve flavor should be avoided.

***OTC Medications To Avoid***

- Cold and cough preparations (including those containing dextromethorphan)
- Nasal decongestants (tablets, drops, or spray)
- Hay-fever medications
- Sinus medications
- Asthma inhalant medications
- Antiappetite medicines
- Weight-reducing preparations
- "Pep" pills
- L-tryptophan containing preparations

Also, certain prescription drugs should be avoided. Therefore, patients under the care of another physician or dentist should inform him/her that they are taking NARDIL.

Patients should be warned that the use of the above foods, beverages, or medications may cause a reaction characterized by headache and other serious symptoms due to a rise in blood pressure, with the exception of dextromethorphan which may cause reactions similar to those seen with meperidine. Also, there has been a report of an interaction between NARDIL and dextromethorphan (ingested as a lozenge) causing drowsiness and bizarre behavior.

Patients should be instructed to report promptly the occurrence of headache or other unusual symptoms.

***Concomitant Use with Dibenzazepine Derivative Drugs***

If the decision is made to administer NARDIL concurrently with other antidepressant drugs, or within less than 10 days after discontinuation of antidepressant therapy, the patient should be cautioned by the physician regarding the possibility of adverse drug interaction.

***A List of Dibenzazepine Derivative Drugs by Generic Name Follows:***

- nortriptyline hydrochloride
- amitriptyline hydrochloride
- perphenazine and amitriptyline hydrochloride
- clomipramine hydrochloride
- desipramine hydrochloride
- imipramine hydrochloride
- doxepin
- carbamazepine
- cyclobenzaprine HCl

amoxapine  
maprotiline HCl  
trimipramine maleate  
protriptyline HCl  
mirtazapine

NARDIL should be used with caution in combination with antihypertensive drugs, including thiazide diuretics and  $\beta$ -blockers, since exaggerated hypotensive effects may result.

*Use in Pregnancy:* The safe use of NARDIL during pregnancy or lactation has not been established. The potential benefit of this drug, if used during pregnancy, lactation, or in women of childbearing age, should be weighed against the possible hazard to the mother or fetus.

Doses of NARDIL in pregnant mice well exceeding the maximum recommended human dose have caused a significant decrease in the number of viable offspring per mouse. In addition, the growth of young dogs and rats has been retarded by doses exceeding the maximum human dose.

## **PRECAUTIONS**

### **Information for Patients**

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with Nardil and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide about “Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illness, and Suicidal Thoughts or Actions” is available for Nardil. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Patients should be advised of the following issues and asked to alert their prescriber if these occur while taking Nardil.

**Clinical Worsening and Suicide Risk:** Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to look for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated

with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication.

**Pediatric Use**—Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established (see BOX WARNING and WARNINGS—Clinical Worsening and Suicide Risk).

Anyone considering the use of NARDIL in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.

Nardil, as with other hydrazine derivatives, has been reported to induce pulmonary and vascular tumors in an uncontrolled lifetime study in mice.

In depressed patients, the possibility of suicide should always be considered and adequate precautions taken. It is recommended that careful observations of patients undergoing NARDIL treatment be maintained until control of depression is achieved. If necessary, additional measures (ECT, hospitalization, etc) should be instituted.

All patients undergoing treatment with NARDIL should be closely followed for symptoms of postural hypotension. Hypotensive side effects have occurred in hypertensive as well as normotensive and hypotensive patients. Blood pressure usually returns to pretreatment levels rapidly when the drug is discontinued or the dosage is reduced.

Because the effect of NARDIL on the convulsive threshold may be variable, adequate precautions should be taken when treating epileptic patients.

Of the more severe side effects that have been reported with any consistency, hypomania has been the most common. This reaction has been largely limited to patients in whom disorders characterized by hyperkinetic symptoms coexist with, but are obscured by, depressive affect; hypomania usually appeared as depression improved. If agitation is present, it may be increased with NARDIL. Hypomania and agitation have also been reported at higher than recommended doses or following long-term therapy.

NARDIL may cause excessive stimulation in schizophrenic patients; in manic-depressive states it may result in a swing from a depressive to a manic phase.

NARDIL should be used with caution in diabetes mellitus; increased insulin sensitivity may occur. Requirements for insulin or oral hypoglycemics may be decreased.

MAO inhibitors, including NARDIL, potentiate hexobarbital hypnosis in animals. Therefore, barbiturates should be given at a reduced dose with NARDIL.

MAO inhibitors inhibit the destruction of serotonin and norepinephrine, which are believed to be released from tissue stores by rauwolfia alkaloids. Accordingly, caution should be exercised when rauwolfia is used concomitantly with an MAO inhibitor, including NARDIL.

There is conflicting evidence as to whether or not MAO inhibitors affect glucose metabolism or potentiate hypoglycemic agents. This should be kept in mind if NARDIL is administered to diabetics.

### **Drug Interactions**

In patients receiving nonselective monoamine oxidase (MAO) inhibitors in combination with serotonergic agents (e.g., dexfenfluramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine) there have been reports of serious, sometimes fatal, reactions. Because NARDIL is a monoamine oxidase (MAO) inhibitor, NARDIL should not be used concomitantly with a serotonergic agent (See CONTRAINDICATIONS).

Administration of guanethidine to patients receiving an MAO inhibitor can produce moderate to severe hypertension due to release of catecholamines. At least two weeks should elapse between withdrawal of the MAO inhibitor and the initiation of guanethidine. (see CONTRAINDICATIONS)

### **Geriatric Use**

Clinical studies of NARDIL did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### **ADVERSE REACTIONS**

NARDIL is a potent inhibitor of monoamine oxidase. Because this enzyme is widely distributed throughout the body, diverse pharmacologic effects can be expected to occur. When they occur, such effects tend to be mild or moderate in severity (see below), often subside as treatment continues, and can be minimized by adjusting dosage; rarely is it necessary to institute counteracting measures or to discontinue NARDIL.

#### ***Common side effects include:***

*Nervous System*—Dizziness, headache, drowsiness, sleep disturbances (including insomnia and hypersomnia), fatigue, weakness, tremors, twitching, myoclonic movements, hyperreflexia.

*Gastrointestinal*—Constipation, dry mouth, gastrointestinal disturbances, elevated serum transaminases (without accompanying signs and symptoms).

*Metabolic*—Weight gain.

*Cardiovascular*—Postural hypotension, edema.

*Genitourinary*—Sexual disturbances, eg, anorgasmia and ejaculatory disturbances and impotence.

#### ***Less common mild to moderate side effects (some of which have been reported in a single patient or by a single physician) include:***

*Nervous System*—Jitteriness, palilalia, euphoria, nystagmus, paresthesias.

*Genitourinary*—Urinary retention.

*Metabolic*—Hypernatremia.

*Dermatologic*—Pruritus, skin rash, sweating.

*Special Senses*—Blurred vision, glaucoma.

***Although reported less frequently, and sometimes only once, additional severe side effects include:***

*Nervous System*—Ataxia, shock-like coma, toxic delirium, manic reaction, convulsions, acute anxiety reaction, precipitation of schizophrenia, transient respiratory and cardiovascular depression following ECT.

*Gastrointestinal*—To date, fatal progressive necrotizing hepatocellular damage has been reported in very few patients. Reversible jaundice.

*Hematologic*—Leukopenia.

*Immunologic*—Lupus-like syndrome

*Metabolic*—Hypermetabolic syndrome (which may include, but is not limited to, hyperpyrexia, tachycardia, tachypnea, muscular rigidity, elevated CK levels, metabolic acidosis, hypoxia, coma and may resemble an overdose).

*Respiratory*—Edema of the glottis.

*General*—Fever associated with increased muscle tone.

Withdrawal may be associated with nausea, vomiting, and malaise.

An uncommon withdrawal syndrome following abrupt withdrawal of NARDIL has been infrequently reported. Signs and symptoms of this syndrome generally commence 24 to 72 hours after drug discontinuation and may range from vivid nightmares with agitation to frank psychosis and convulsions. This syndrome generally responds to reinstatement of low-dose NARDIL therapy followed by cautious downward titration and discontinuation.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

*Initial dose:* The usual starting dose of NARDIL is one tablet (15 mg) three times a day.

*Early phase treatment:* Dosage should be increased to at least 60 mg per day at a fairly rapid pace consistent with patient tolerance. It may be necessary to increase dosage up to 90 mg per day to obtain sufficient MAO inhibition. Many patients do not show a clinical response until treatment at 60 mg has been continued for at least 4 weeks.

*Maintenance dose:* After maximum benefit from NARDIL is achieved, dosage should be reduced slowly over several weeks. Maintenance dose may be as low as one tablet, 15 mg, a day or every other day, and should be continued for as long as is required.

## **OVERDOSAGE**

**Note**—For management of *hypertensive crises* see WARNINGS section.

Accidental or intentional overdose may be more common in patients who are depressed. It should be remembered that multiple drugs and/or alcohol may have been ingested.

Depending on the amount of overdosage with NARDIL, a varying and mixed clinical picture may develop, including signs and symptoms of central nervous system and cardiovascular stimulation and/or depression. Signs and symptoms may be absent or minimal during the initial 12-hour period following ingestion and may develop slowly thereafter, reaching a maximum in 24-48 hours. Death has been reported following overdosage. Therefore, immediate hospitalization, with continuous patient observation and monitoring throughout this period, is essential.

Signs and symptoms of overdosage may include, alone or in combination, any of the following: drowsiness, dizziness, faintness, irritability, hyperactivity, agitation, severe headache, hallucinations, trismus, opisthotonus, rigidity, convulsions, and coma; rapid and irregular pulse, hypertension, hypotension, and vascular collapse; precordial pain, respiratory depression and failure, hyperpyrexia, diaphoresis, and cool, clammy skin.

#### **Treatment**

Intensive symptomatic and supportive treatment may be required. Induction of emesis or gastric lavage with instillation of charcoal slurry may be helpful in early poisoning, provided the airway has been protected against aspiration. Signs and symptoms of central nervous system stimulation, including convulsions, should be treated with diazepam, given slowly intravenously. Phenothiazine derivatives and central nervous system stimulants should be avoided. Hypotension and vascular collapse should be treated with intravenous fluids and, if necessary, blood pressure titration with an intravenous infusion of dilute pressor agent. It should be noted that adrenergic agents may produce a markedly increased pressor response.

Respiration should be supported by appropriate measures, including management of the airway, use of supplemental oxygen, and mechanical ventilatory assistance, as required.

Body temperature should be monitored closely. Intensive management of hyperpyrexia may be required. Maintenance of fluid and electrolyte balance is essential.

There are no data on the lethal dose in man. The pathophysiologic effects of massive overdosage may persist for several days, since the drug acts by inhibiting physiologic enzyme systems. With symptomatic and supportive measures, recovery from *mild* overdosage may be expected within 3 to 4 days.

Hemodialysis, peritoneal dialysis, and charcoal hemoperfusion may be of value in massive overdosage, but sufficient data are not available to recommend their routine use in these cases.

Toxic blood levels of phenelzine have not been established, and assay methods are not practical for clinical or toxicological use.

#### **HOW SUPPLIED**

Each NARDIL tablet is orange, biconvex, film-coated, and engraved with "P-D 270" and contains phenelzine sulfate equivalent to 15 mg of phenelzine base.

NDC 0071-0350-60. Bottle of 60

#### **Storage:**

**Store between 15° - 30°C (59° - 86°F).**

**Rx only**



*Distributed by*

**Parke-Davis**

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0201- 9.0

Revised May 2007

**Medication Guide**  
**Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illnesses,**  
**and Suicidal Thoughts or Actions**

Read the Medication Guide that comes with you or your family member's antidepressant medicine. This Medication Guide is only about the risk of suicidal thoughts and actions with antidepressant medicines. **Talk to your, or your family member's, healthcare provider about:**

- all risks and benefits of treatment with antidepressant medicines
- all treatment choices for depression or other serious mental illness

**What is the most important information I should know about antidepressant medicines, depression and other serious mental illnesses, and suicidal thoughts or actions?**

**1. Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions in some children, teenagers, and young adults within the first few months of treatment.**

**2. Depression and other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts and actions. Some people may have a particularly high risk of having suicidal thoughts or actions.** These include people who have (or have a family history of) bipolar illness (also called manic-depressive illness) or suicidal thoughts or actions.

**3. How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or a family member?**

- Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
- Call the healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
- Keep all follow-up visits with the healthcare provider as scheduled. Call the healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

**Call a healthcare provider right away if you or your family member has any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:**

- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling very agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses

- an extreme increase in activity and talking (mania)

- other unusual changes in behavior or mood

**What else do I need to know about antidepressant medicines?**

- **Never stop an antidepressant medicine without first talking to a healthcare provider.** Stopping an antidepressant medicine suddenly can cause other symptoms.

- **Antidepressants are medicines used to treat depression and other illnesses.** It is important to discuss all the risks of treating depression and also the risks of not treating it. Patients and their families or other caregivers should discuss all treatment choices with the healthcare provider, not just the use of antidepressants.

- **Antidepressant medicines have other side effects.** Talk to the healthcare provider about the side effects of the medicine prescribed for you or your family member.

- **Antidepressant medicines can interact with other medicines.** Know all of the medicines that you or your family member takes. Keep a list of all medicines to show the healthcare provider. Do not start new medicines without first checking with your healthcare provider.

- **Not all antidepressant medicines prescribed for children are FDA approved for use in children.** Talk to your child's healthcare provider for more information.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for all antidepressants.

## Annexe 2 : Interactions alimentaires des IMAO, hôpital Sainte-Anne



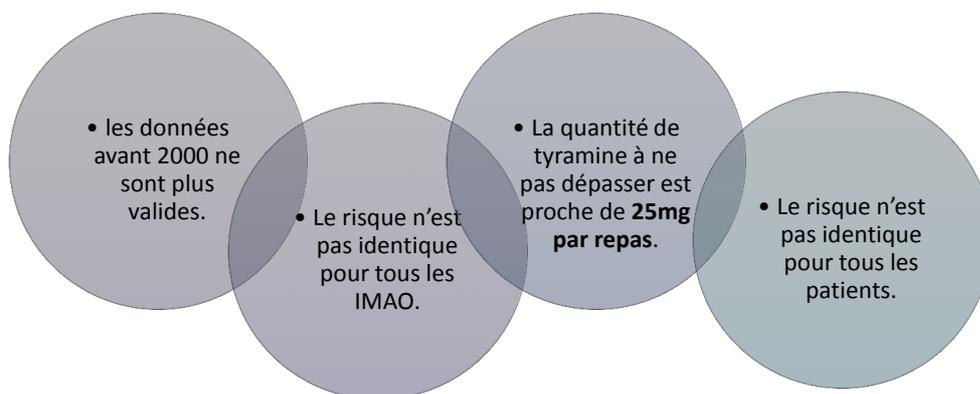
### Interactions alimentaires des IMAO

#### FICHE 1 : à l'attention des prescripteurs

Certains IMAO peuvent entraîner une crise hypertensive quand ils sont consommés avec des aliments riches en tyramine.

Ces interactions alimentaires sont désormais moins importantes en raison des modifications des normes de production, des modifications des comportements alimentaires des Français et des méthodes de dosage de la tyramine.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de psychiatres, pharmaciens et diététiciennes, a mis à jour les infos à donner aux patients en se basant sur le document suivant *Bibliographie : 2017 Gilman MAOI diet interactions 2016*. Ainsi :



Nous avons élaboré une fiche récapitulant les interactions alimentaires, les quantités de tyramine dans les portions d'aliments concernés, ainsi que certaines idées reçues. Cette fiche alimentation sera à remettre pour les patients ayant une prescription de :

- Phénelzine                    NARDIL comprimé 15mg
- Tranylcypromine            PARNATE comprimé 10mg
- Selegiline                    EMSAM patch 9mg et patch 12mg
- Isocarboxazide              MARPLAN comprimé 10mg

A noter qu'elle n'est pas à remettre pour les patients sous Selegiline EMSAM 6 mg ni aux patients recevant Moclobemide MOCLAMINE Comprimé 150mg

Vous trouverez en annexe :

- La fiche « conseils alimentaires aux patients sous IMAO ».
- La liste des IMAO actuellement disponibles en France ;

## Liste des IMAO disponibles en France au 1 juillet 2019

DCI	SPECIALITE	FORME	DOSAGE	CLASSIFICATION ATC	REVERSIBILITE	STATUT	RESTRICTION ALIMENTAIRE
MOCLOBEMIDE	MOCLAMINE	CP	150MG	N06AG IMAO TYPE A	Réversible	AMM Pharmacie ville	Non
IPRONIAZIDE	MARSILID	CP	50MG	N06AF IMAO NON SELECTIF	Irréversible	AMM <i>Commercialisation suspendue</i>	oui
PHENELZINE	NARDIL	CP	15MG	N06AF IMAO NON SELECTIF	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	oui
	NARDELZINE	CP	15MG	N06AF IMAO NON SELECTIF	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	oui
TRANLYCPROMINE	PARNATE	CP	10MG	N06AFs IMAO NON SELECTIF	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	oui
ISOCARBOXAZIDE	MARPLAN	CP	10MG	N06AF IMAO NON SELECTIF	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	oui
SELEGILINE	EMSAM	PATCH	6MG	N04BD IMAO TYPE B Devient non sélectif à cette dose	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	Non
SELEGILINE	EMSAM	PATCH	9MG	N04BD IMAO TYPE B Devient non sélectif à cette dose	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	Oui
SELEGILINE	EMSAM	PATCH	12MG	N04BD IMAO TYPE B Devient non sélectif à cette dose	Irréversible	ATU NOMINATIVE Pharmacie hospitalière	Oui

# Conseils alimentaires aux patients sous IMAO



Votre médecin vous a prescrit .....  
Ce médicament fait partie de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

La consommation de certains aliments contenant de la **tyramine**, en même temps que votre médicament, peut déclencher une crise hypertensive.

La quantité de tyramine à ne pas dépasser peut varier d'un patient à l'autre mais est estimée à **25mg par repas**.

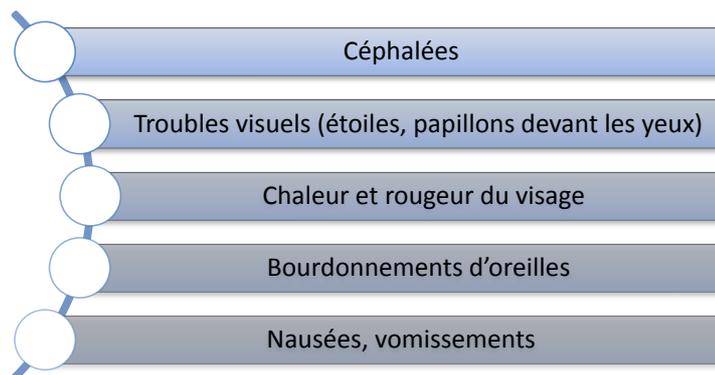
Certains aliments contenant des quantités relativement importantes de tyramine doivent être consommés avec modération. Ceux-ci sont listés dans le tableau suivant.

**SI VOUS AVEZ UN DOUTE SUR CERTAINS ALIMENTS QUE VOUS NE CONNAISSEZ PAS, NE LES CONSOMMEZ PAS.**

Attention particulièrement aux aliments artisanaux, vieillissés ou très fermentés (charcuteries, fromages, bières, gibiers notamment) pouvant comporter des quantités très variables de tyramine.

**Quelles sont les manifestations principales d'une crise hypertensive ?**

Les manifestations principales de la crise hypertensive apparaissent 20 à 60 minutes après l'ingestion et sont les suivantes :



**Si ces symptômes persistent plus d'1heure, contactez votre médecin traitant ou votre psychiatre.**

### Fromage artisanal vieilli au moins 24 mois

Portion usuelle = 50g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = 50mg



### Cheddar, emmental, chèvre

Portion usuelle = 50g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = 10mg



### Parmesan

Portion usuelle = 50g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = 7,5mg



### Gouda, gruyère

Portion usuelle = 50g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = 5mg



**Ne pas dépasser 25mg de tyramine par repas**

### Saucisse sèche

Portion usuelle = 50g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **10mg**



### Sauce soja commercialisée

Portion usuelle = 5ml

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **1 à 4,5mg**



### Sauce de poisson Nuoc mam du commerce

Portion usuelle = 5ml

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **2,5mg**



### Choux de la choucroute

Portion usuelle = 200g

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **40mg**



**Ne pas dépasser 25mg de tyramine par repas**

### Vins 125mL

Portion usuelle = 1 verre

Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **1,25 mg**



### Bières 250ml

Portion usuelle = une demie (1/2) pinte

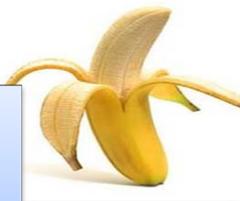
Quantité de tyramine dans cette portion usuelle = **2,5 mg**



# Alimentation et IMAO : Attention aux idées reçues !

Ces aliments peuvent être consommés sans crainte

Banane



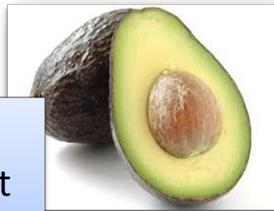
Saumon fumé



Roquefort



Avocat



Figue



Chocolat





## INFORMATIONS UTILES - PHARMACIE

Le médicament prescrit par votre médecin n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

Vous devez vous rendre à :

**La pharmacie de l'hôpital Sainte-Anne (Paris 14<sup>ème</sup>)**

1 rue Cabanis, 75014 Paris

Horaires d'ouverture : Du lundi au vendredi de 9h à 17h



### Comment obtenir votre médicament ?

Vous devez vous présenter à la pharmacie, muni de :

- une ordonnance de votre médecin, valide ;
- votre carte vitale.

En cas de questions, vous pouvez joindre l'interne de garde en pharmacie au  
**07.84.05.03.40.**

# Annexe 4 : Fiche conseil patient, CH du Rouvray

## Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments. Vous devez signaler ce traitement lors d'une consultation chez un nouveau médecin.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.

**Ne prenez pas de médicaments même vendus sans ordonnance :**

- contre la toux,
- pour décongestionner le nez,
- pour la perte de poids ou contre l'appétit,
- ainsi que les médicaments inhalés contre l'asthme,

En règle générale, ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.

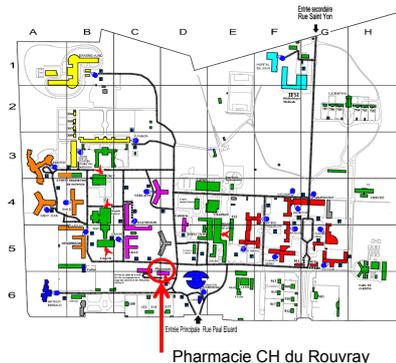


## Contacts

**Horaires d'ouverture de la pharmacie du CH du Rouvray :**  
Du lundi au vendredi **8h30 – 17h**

L'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier du Rouvray reste à votre disposition pour toute question ou tout renseignement sur votre traitement.  
[pharmacie@ch-lerouvray.fr](mailto:pharmacie@ch-lerouvray.fr)

02 32 95 12 15



## Fiche conseil patient

### NARDIL® Phénelzine

Boîte de 60 comprimés à 15 mg

#### À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé pour les épisodes dépressifs majeurs en cas d'échec avec d'autres thérapeutiques.

**Ce médicament est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières autorisées à la rétrocession (vente au public).**

## Conseils de prise



### Comment prendre votre médicament ?

Dose de départ = 3 comprimés par jour, par étapes.

La posologie peut ensuite progressivement augmenter afin d'obtenir une efficacité optimale.

Une période de plusieurs semaines est nécessaire avant d'évaluer l'efficacité de ce traitement.

Votre médecin vous prescrira ensuite la dose minimale efficace. Cette dose varie d'une personne à une autre.

**Les comprimés sont à prendre au cours du repas avec un peu d'eau.**

### Que faire en cas d'oubli d'une dose ?



Prenez immédiatement la dose oubliée puis la dose suivante à l'heure habituelle.

**Ne doublez jamais la dose.**

- A conserver à température ambiante à l'abri de la lumière et de l'humidité
- A conserver hors de portée des enfants
- Ne pas utiliser après la date de péremption

### Quelques conseils

**Les aliments suivants sont à éviter :** hareng fumé, foie, saucisse sèche, pois, haricots secs, choucroute, fromages et yaourts fermentés, bière, vin, extraits de levure, quantités excessives de caféine et chocolat.



**N'arrêtez jamais votre traitement sans en parler à votre médecin :** risque d'effets indésirables graves.



### Informez votre médecin :

- Si vous devez subir une opération chirurgicale avec anesthésie générale,
- Si vous présentez des idées suicidaires ou d'automutilation.



Si vous envisagez une grossesse, si vous souhaitez allaiter, parlez-en à votre médecin.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés sur cette fiche, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

## Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) peuvent ne jamais apparaître et sont différents d'une personne à une autre. Les EI, en grande majorité, ne sont pas graves. Certains régressent dès la première semaine de traitement.

Il faut les connaître pour pouvoir les identifier et les éviter. Dans tous les cas, parlez-en à votre médecin qui recherchera une solution pour les atténuer, voire les faire disparaître.

Effet indésirable	Que dois je faire ?
Maux de tête	Si la douleur est trop importante parlez-en à votre médecin.
Vertiges, hypotension	Pour diminuer les vertiges, évitez de vous lever trop brusquement ou asseyez-vous.
Constipation, sécheresse de la bouche	Buvez beaucoup d'eau. Adoptez un régime à base de fibres (légumes verts, fruits...).
Somnolence, perturbations du sommeil, fatigue	Attention à la conduite automobile.
Augmentation de poids	Faites attention à votre alimentation.
œdème	Informez votre médecin
Perturbations sexuelles	Informez votre médecin.

## Annexe 5 : Échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS)

### ECHELLE DE DEPRESSION

#### MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: \_\_\_\_\_

PRENOM: \_\_\_\_\_

SEXE:

AGE:

DATE: \_\_\_\_\_

EXAMINATEUR: \_\_\_\_\_

#### CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

---

#### 1- 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 dérider.

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.

---

## 2- 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 à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

---

## 3- 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.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

---

## 4- Réduction de 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.

---

### 5- 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.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

---

### 6 - 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 difficultés 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 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

---

### 7- 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
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

---

### 8- 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 du 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.

---

### 9- Pensées pessimistes

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

- 0 Pas de pensée pessimiste.
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

---

### 10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le 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.

## Annexe 6 : Questionnaire sur les habitudes de prescriptions des antidépresseurs

Êtes-vous : \*

- Interne en psychiatrie
- Médecin psychiatre

Quel âge avez-vous ? \*

Quel pourcentage de patients avec trouble de l'humeur prenez-vous en charge dans votre patientèle ? \*

Quels antidépresseurs utilisez-vous en première intention ? \*

- ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, vortioxétine)
- IRSNA (venlafaxine, milnacipran, duloxétine)
- Imipraminiques tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine)
- IMAO réversibles sélectifs A (moclobémide)
- IMAO irréversibles non sélectifs (phénelzine)
- Antagonistes  $\alpha$ -2 (mirtazapine, miansérine)
- Atypiques (tianéptine, agomélatine)

Quels antidépresseurs utilisez-vous en deuxième intention ? \*

- ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, vortioxétine)
- IRSNA (venlafaxine, milnacipran, duloxétine)
- IMAO réversibles sélectifs A (moclobémide)
- IMAO irréversibles non sélectifs (phénelzine)
- Imipraminiques "tricycliques" (imipramine, amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine)
- Antagonistes  $\alpha$ -2 "tétracycliques" (mirtazapine, miansérine)
- Atypiques (tianéptine, agomélatine)

Dans votre pratique, utilisez-vous régulièrement l'une ou plusieurs des stratégies de potentialisation suivantes : \*

- Association d'antidépresseurs
- Lithium
- Antipsychotique de seconde génération
- T3
- Buspirone
- Agonistes dopaminergiques
- rTMS
- ECT
- Eskétamine

Avez-vous déjà prescrit des IMAO irréversibles et non sélectifs (phénelzine [NARDIL®], NARDELZINE®), iproniazide [MARSILID®]) ? \*

- Oui
- Non

Vous avez déjà prescrit des IMAO

Pour quel motif(s)/indication(s) avez-vous prescrit ces IMAO ? \*

- Expérience favorable de cette classe d'antidépresseurs

- Dépression atypique (hypersensibilité au rejet, hyperphagie, ralentissement et somnolence diurne, mal-être vespéral, insomnie d'endormissement)
- Dépression marquée d'une forte anhédonie
- Dépression résistante (pharmacorésistance ou ultrarésistance aux ECT/rTMS)
- Phobie sociale
- Dépression avec trouble panique associé
- De par la présentation que vous pouvez en faire d'un "médicament qui fonctionne là où les autres échouent"

Avez-vous eu des informations sur l'utilisation des IMAO par : \*

- Collègue
- Congrès
- Enseignement (DU, DIU, séminaire)
- Article(s)

Quels sont vos motifs de "résistance" à la prescription des IMAO ? \*

- Réservé à un usage hospitalier et réglementation de l'ATU
- Période de wash-out et majoration du risque suicidaire
- Risque d'interactions médicamenteuses (incompatibilité avec d'autres antidépresseurs)
- Régime alimentaire (interactions tyraminiques alimentaires)
- Risque d'hypotension orthostatique
- Risque de crise hypertensive paroxystique
- Impossibilité de recourir à des anesthésies générales sous traitement
- Risque de virage maniaque
- Risque de syndrome sérotoninergique
- Toxicité hépatique
- Atteintes neurologiques
- Pléiade d'autres effets secondaires
- Absence d'efficacité
- Peur d'accident qui occasionnerait un risque médico-légal

Vous n'avez jamais prescrit d'IMAO

Quels sont vos motifs de "résistance" à la prescription des IMAO ? \*

- Réservé à un usage hospitalier et réglementation de l'ATU
- Période de wash-out et majoration du risque suicidaire
- Risque d'interactions médicamenteuses (incompatibilité avec d'autres antidépresseurs)
- Régime alimentaire (interactions tyraminiques alimentaires)
- Risque d'hypotension orthostatique
- Risque de crise hypertensive paroxystique
- Impossibilité de recourir à des anesthésies générales sous traitement
- Risque de virage maniaque
- Risque de syndrome sérotoninergique
- Toxicité hépatique
- Atteintes neurologiques
- Pléiade d'autres effets secondaires
- Absence d'efficacité
- Peur d'accident qui occasionnerait un risque médico-légal

Regrettez-vous de ne pas utiliser les IMAO ? \*

- Oui
- Non

Vous a-t-on toutefois formé à utiliser les IMAO ? \*

- Oui
- Non

Avez-vous eu des informations sur l'utilisation des IMAO par : \*

- Collègue
- Congrès
- Enseignement (DU, DIU, séminaire)
- Article(s)

Durant votre formation ou au cours de votre activité, avez-vous pu/vu prescrire des IMAO au moins une fois ? \*

- Oui
- Non

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : KASPERCZYK CATHERINE

TITRE DE LA THESE : Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Le trouble dépressif caractérisé est une pathologie psychiatrique fréquente et un enjeu majeur de santé publique. Malheureusement, les premiers antidépresseurs découverts dans les années 1950 sont aujourd'hui les oubliés de l'arsenal thérapeutique des épisodes dépressifs caractérisés.

Cette étude rétrospective décennale en population normande évalue l'efficacité et la tolérance d'un traitement par phénelzine, un IMAO irréversible et non sélectif. Elle s'accompagne d'une étude sur les habitudes de prescriptions des antidépresseurs chez les psychiatres normands, pour comprendre les résistances à la prescription de ces IMAO. Les résultats présentés confortent l'efficacité indéniable de ces antidépresseurs « atypiques » et la perpétuité des croyances erronées parmi les prescripteurs potentiels.

MOTS CLES : trouble dépressif, antidépresseurs, IMAO, inhibiteurs de la monoamine oxydase, dépression atypique, dépression résistante, phénelzine

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Use of MAOIs: a retrospective naturalistic study and prescription habits of antidepressants by Norman psychiatrists

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

The characterized depressive disorder is a frequent psychiatric pathology and a major public health issue. Unfortunately, the first antidepressants discovered in the fifties are now forgotten in the therapeutic arsenal of characterized depressive episodes. This ten-year retrospective study in the Normandy population evaluates the efficacy and tolerance of treatment with phenelzine, an irreversible and non-selective MAOI. It is accompanied by a study on the prescribing habits of antidepressants among Norman psychiatrists, to understand the resistance to the prescription of these MAOIs. The results presented support the undeniable effectiveness of these "atypical" antidepressants and the perpetuation of mistaken beliefs among potential prescribers.

KEY WORDS : depressive disorder, antidepressants, MAOIs, monoamine oxidase inhibitors, atypical depression, resistant depression, phenelzine