

Année 2025/2026

Thèse de DES en Psychiatrie

Pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

Par
Antony SALAMÉ

Le protoxyde d'azote dans la dépression résistante du sujet âgé : Un essai randomisé contrôlé - PROTOBRAIN

“Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Depression in Late-Life :
A Randomized Controlled Trial – PROTOBRAIN”

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2025 devant un jury composé de :

Président du jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

Professeur Wissam EL-HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteure Anaïs VANDEVELDE, Psychiatrie, PH, CHU – Tours

Professeur Thomas DESMIDT, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

RÉSUMÉ

Introduction : La dépression résistante au traitement (TRD) chez la personne âgée représente un défi de santé publique important, avec des options thérapeutiques souvent limitées. Les réponses aux antidépresseurs sont généralement plus lentes et moins efficaces, la tolérance est moindre et le risque d'interactions médicamenteuses est accru. Le protoxyde d'azote (N₂O) a récemment montré des effets antidépresseurs rapides dans la TRD de l'adulte jeune. Un certain nombre d'arguments, y compris physiopathologiques et pharmacologiques, suggèrent que le N₂O pourrait surmonter les obstacles des traitements conventionnels de la dépression du sujet âgé. L'objectif de cette étude a été d'évaluer, pour la première fois, l'efficacité et la tolérance du N₂O sur une population de sujets âgés avec TRD.

Méthodologie : Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, et multicentrique (Tours, Nantes et Rennes) a été conduit de novembre 2021 à décembre 2024. Un total de 60 sujets âgés de 60 à 90 ans, présentant un épisode dépressif caractérisé et une résistance à ≥1 antidépresseur, ont été randomisés pour une inhalation unique d'une heure de 50% N₂O/50% O₂ ou d'air médical (placebo). Le critère principal était la variation du score MADRS entre l'inclusion et 2 semaines, analysée en intention de traiter. Les critères secondaires incluaient des échelles d'hétéro et d'autoévaluation d'efficacité et de sécurité.

Résultats : Comparé au placebo, N₂O a induit une diminution significative et soutenue des symptômes, détectable dès 24h et maintenue à 1 et 2 semaines. À 2 semaines, la différence moyenne de changement de MADRS était en faveur du N₂O (-6,2 points ; IC 95 %, -9,1 à -3,4 ; p < 0,001). Les critères secondaires allaient dans le même sens. Les événements indésirables rapportés étaient légers et transitoires.

Discussion : Ces résultats suggèrent qu'une exposition unique à N₂O peut produire un effet antidépresseur rapide et durable chez des patients âgés avec TRD, avec une tolérance satisfaisante. Des essais de plus grande envergure, avec un suivi prolongé et des expositions répétées sont nécessaires pour confirmer l'efficacité, préciser la sécurité à long terme et définir la place de N₂O dans les stratégies thérapeutiques de la TRD du sujet âgé.

Mots clés : Dépression résistante ; protoxyde d'azote ; Psychiatrie de la personne âgée

SUMMARY

Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) in older adults is a major public health challenge with few validated therapeutic options. Antidepressant responses are typically slower and less robust, tolerability is reduced, and the risk of drug-drug interactions is increased. Nitrous oxide (N₂O) has recently shown rapid antidepressant effects in younger adults with TRD. Several pathophysiological and pharmacological considerations suggest that N₂O could overcome limitations of conventional treatments for late-life depression. The objective of this study was to evaluate, for the first time, the efficacy and tolerability of N₂O in an older TRD population.

Methods: This multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Tours, Nantes, and Rennes) was conducted from November 2021 to December 2024. A total of 60 participants aged 60-90 years, experiencing a major depressive episode and resistant to ≥ 1 antidepressant, were randomized to receive a single 1-hour inhalation of 50%N₂O/50%O₂ or medical air (placebo). The primary endpoint was change in Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score from baseline to 2 weeks, analyzed using the intention-to-treat principle. Secondary outcomes included clinician- and self-rated measures of efficacy and safety.

Results: Compared with placebo, N₂O produced a significant and sustained reduction in depressive symptoms, detectable at 24 hours and maintained at 1 and 2 weeks. At 2 weeks, the mean difference in MADRS change favored N₂O (−6.2 points; 95% CI, −9.1 to −3.4; $p < .001$). Secondary outcomes were directionally consistent. Reported adverse events were mild and transient.

Discussion: These findings suggest that a single exposure to N₂O can yield a rapid and durable antidepressant effect in older adults with TRD, with acceptable tolerability. Larger trials with longer follow-up and repeated exposures are warranted to confirm efficacy, refine long-term safety, and define the place of N₂O within treatment strategies for late-life TRD.

Keywords: treatment resistant depression; nitrous oxide; old age psychiatry

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINTAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor | Anatomie |
MALLET Donatien	Soins palliatifs
SAMKO Boris	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc	Praticien Hospitalier
--------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Vincent CAMUS,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect. Être formé à votre école fut un privilège.

À Monsieur le Professeur Thomas DESMIDT,

Je tiens particulièrement à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée en me laissant présenter ce sujet pour lequel vous avez investi beaucoup de votre temps, depuis sa conception jusqu'à mon encadrement rigoureux. Vos enseignements et votre patience m'ont beaucoup apporté, et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

À Madame la Docteure Anaïs VANDEVELDE,

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'enrichir sa discussion. Vous m'avez beaucoup appris, tant à la suite de nos échanges cliniques aux urgences que de nos échanges autour de la recherche.

À Monsieur le Professeur Wissam EL-HAGE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je souhaite également vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre exigence et votre exemplarité clinique qui, au moment de mon externat, m'ont orienté de manière décisive vers cette spécialité.

À tous les professionnels de santé, en particulier au Pr Brunault pour son accompagnement durant mon année de FST d'addictologie et l'encadrement de mon mémoire. Merci au Pr Ballon et au Dr Akram pour la confiance que vous m'avez témoignée mais aussi au Dr Nkodo, au Dr Cognet, au Pr Bonnet-Brilhault, au Dr Breton, au Dr Hervé, au Dr Bachelier, au Dr Gabriel, et au Dr Piete pour tout le temps que vous avez consacré à mon apprentissage. Merci également à toute l'équipe de l'ELSA et du Centre Louis Sevestre, notamment Gaëlle et Chloé, pour tous ces moments partagés alliant travail et amitié.

À mes co-internes et CCA, Alain, Pierre, Marc et Valérian, merci pour votre émulation, votre soutien et votre bonne humeur qui m'ont sans cesse motivé à m'améliorer.

Et particulièrement à Laura et Jeanne, pour votre apport et votre soutien jusqu'à la fin de ce travail, votre présence alliant humour et bienveillance m'a été précieuse et je vous en remercie.

À Papa et Maman, vous avez été constamment présents comme un soutien irrécusable et une source d'ambition illimitée, et ce depuis la maternelle jusqu'à cette thèse et certainement pour les prochaines étapes à venir. Grâce à votre amour et votre présence dont je vous suis infiniment reconnaissant, vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui et donc le docteur que je serai demain. C'est à vous que je dois ce travail.

À Mickaël et Karen, vous savez que depuis aussi longtemps que je me souviens de vous, notre complicité s'exprime par l'humour méprisant et la blague, c'est pourquoi j'aurais envie de ne pas vous remercier, mais vous savoir absents de cette page m'était impossible devant la sincérité de l'amour fraternel que j'ai pour vous, alors merci.

À toute ma famille, qu'elle soit au Liban, en France, aux États-Unis ou en Angleterre, merci pour tous vos appels de soutien lors des différents examens, et pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées et qui ont grandement contribué à la rédaction de ce travail.

À Victor et Rayan, merci pour votre amitié fraternelle et votre présence constante malgré la distance.

À Maxime et Anatole, pour votre soutien indéfectible et votre présence constante pendant cet internat, à travers soirées et chantiers, pour nos réunions encore trop rares à la Cour des Grands, je voulais vous en remercier.

Mais aussi à tous les Forceurs, ce groupe d'amis dont il est impossible de narrer toutes nos péripéties, toutes nos soirées, toutes nos vacances et toutes les épreuves que nos études nous ont imposées et la solidarité qui en résulte. Vous êtes une équipe exemplaire dont j'ai la chance de faire partie.

À Amandine, Jérémie et Nicolas, merci pour votre soutien, votre gentillesse, votre humour et votre générosité, et pour toutes nos soirées de bons vivants tant qu'on se tient loin des karaokés.

À Marion et Emmeline, votre présence durant cet internat a été très précieuse, entre blagues, Printemps de Bourges, ou simples moments conviviaux. C'est toujours un plaisir de partager du temps avec vous.

À Diane et Adrien, merci pour votre soutien à travers les épreuves de stage ou de thèse, autour de courses à pied et de dégustation de vins, je suis ravi de vous avoir rencontrés pendant mon internat et d'avoir tant partagé. Cette amitié est très chère à mes yeux.

À Pauline, ta localisation t'a mise aux premières loges des préparatifs de cette thèse ; merci pour ton soutien, tes tartes à la tomate et ces soirées de jeux de société qui m'ont permis de me ressourcer.

À Mira, Sarah et Raphaël, que ce soit votre Liban natal ou adoptif, vous le portez tous les trois dans votre cœur et je voulais vous remercier pour votre présence qui me fait constamment voyager là-bas, au travers de profondes discussions ou des rendez-vous culinaires.

LISTES DES TABLEAUX	15
LISTES DES FIGURES	15
ABRÉVIATIONS	16
1. LA DÉPRESSION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE	18
1.1 Définitions et épidémiologie	18
1.2 Spécificités cliniques chez la personne âgée	19
1.3 Physiopathologie et Étiopathogénie	20
1.3.1 Facteurs biologiques	20
1.3.1.1 Génétiques	20
1.3.1.2 Neurobiologiques	23
1.3.1.3 Neuroanatomiques et connectivités cérébrales	27
1.3.2 Psychologiques et sociologiques	29
1.4 La dépression résistante de la personne âgée	30
2. PRISE CHARGE ACTUELLE DE LA DÉPRESSION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE	34
2.1 Traitements actuels	34
2.2 Contraintes et limites de ces traitements	37
3. LE PROTOXYDE D'AZOTE	40
3.1 Généralités	40
3.2 Mécanismes d'action	41
3.2.1 Réceptologie et neurotransmetteur	41

3.2.2 Pulsatilité cérébrale et connectivité fonctionnelle	42
3.3 Données cliniques dans la dépression	43
3.4 Tolérance et risque du protoxyde d'azote	44
3.4.1 Tolérance et risque lors d'un usage médical	44
3.4.2 Tolérance et risque d'addiction et de mésusage	44
4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	47
5. ETUDE PROTOBRAIN	51
INTRODUCTION	55
METHODS	56
RESULTS	60
DISCUSSION	62
6. DISCUSSION	70
7. CONCLUSION	70
8. ANNEXES	78
9. BIBLIOGRAPHIE	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de résistance d'une dépression selon différents organismes, adapté et traduit de l'étude de McIntyre RS. et al, 2023	32
Tableau 2 : Traitements actuels de la TRD et leurs principales limites	39
Tableau 3 : Avantages du protoxyde d'azote face aux limites actuelles de l'échec thérapeutique	49
Tableau 4 : mécanismes physiopathologiques de l'EDC et réponses potentielles au protoxyde d'azote	50
Table 1: Baseline characteristics in the intervention group (N₂O - Nitrous Oxide) and in the control group	64
Table 2: Duration and estimated volume of gas exposure, adverse event during gas exposure and blinding check (participants were asked if they guess the treatment they received)	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Flowchart	66
Figure 2: Longitudinal plot of means of MADRS scores by group	67
Figure 3: Longitudinal plot of means of the secondary outcomes scores by group	68

ABRÉVIATIONS

BDNF : Brain Derived Neurotrophic-Factor

BTP : Pulsatilité tissulaire cérébrale (Brain Tissue Pulsatility)

CAR : Réponse d'éveil du cortisol (Cortisol Awakening Response)

CBF : Débit sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow)

CYP450 : Cytochrome P450

Deep-TMS : Stimulation magnétique transcrânienne profonde

DHEAS : Déhydroépiandrostérone

dlPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral

DMN : Réseau du mode par défaut (Default Mode Network)

DOR : Récepteur opioïde delta

ECT : Électroconvulsivothérapie

EDC : Épisode dépressif caractérisé

GDS : Geriatric Depression Scale

HAS : Haute autorité de santé

HF-rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne haute fréquence

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

iTBS : Stimulation intermittente thêta burst

KOR : Récepteur opioïde kappa

LF-rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne basse fréquence

MEOPA : Mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène

MOR : Récepteur opioïde mu

mPFC : Cortex préfrontal médian

N₂O : Protoxyde d'azote

O₂ : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCC : Cortex cingulaire postérieur

rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

sgACC : Cortex cingulaire antérieur sous génual

SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

tACS : Stimulation transcrânienne par courant alternatif

tDCS : Stimulation transcrânienne par courant direct

tES : Stimulation électrique transcrânienne

TMS : Stimulation magnétique transcrânienne

TRD : Dépression résistante

tRNS : Stimulation magnétique transcrânienne par bruit aléatoire

vmPFC : Cortex préfrontal ventro-médial

1. LA DÉPRESSION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

1.1 Définitions et épidémiologie

La dépression est un trouble de l'humeur invalidant, caractérisé par une perturbation persistante et pathologique de l'humeur. Les critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) de la personne âgée restent basés sur les mêmes critères que chez l'adulte, à savoir ceux du DSM-5¹ qui regroupe un cortège de symptômes spécifiques présents pendant au moins deux semaines. Cela inclut une humeur dépressive et/ou une anhédonie, accompagnée d'un ensemble variable de symptômes associés tels qu'une fatigue, des troubles du sommeil, de l'appétit, une variation de poids, une baisse de l'estime de soi, un ralentissement psychomoteur ou une agitation, des difficultés de concentration, ou des idées suicidaires. Cette symptomatologie entraîne une souffrance significative et une altération du fonctionnement social, professionnel ou personnel.

Cette maladie représente un problème de santé publique majeur chez la personne âgée. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de la dépression dans le monde est estimée à environ 5,9 % chez les adultes de plus de 70 ans. Ce taux est légèrement supérieur à celui observé dans la population générale, qui est de 4 %². En France, en 2021, la prévalence sur 12 mois d'un EDC est plus faible chez les personnes de plus de 65 ans (6,8 % entre 65-74 ans et 3,4 % entre 75-85 ans) que chez les moins de 65 ans ($\approx 11,9-20,8\%$)³. Cette représentation du trouble dépressif dans la population âgée est d'autant plus préoccupante qu'il reste sous-diagnostiqué, donc insuffisamment prise en charge. Cela s'explique en partie par des présentations cliniques atypiques, souvent dominées par des plaintes somatiques ou cognitives^{4,5}.

Les répercussions de la dépression dépassent les seuls symptômes psychiques et s'expriment également sur le plan fonctionnel et somatique. Elle est associée à une réduction significative de l'autonomie, à une altération de la qualité de vie, à une augmentation du risque de dépendance institutionnelle et à des complications somatiques⁶. Elle entraîne également un surrisque d'hospitalisation. Selon une étude récente⁷, la dépression résistante ou sévère de la personne âgée entraîne un surrisque d'hospitalisation 3,6 fois plus important qu'une personne du même âge, présentant une forme moins grave ou non déprimée.

La dépression chez le sujet âgé est également un facteur de risque majeur de suicide. En France, les personnes de plus de 65 ans représentent près de 30 % des suicides, avec un pic de mortalité chez les hommes de plus de 75 ans (49,5 suicides pour 100 000 habitants), un taux sans équivalent dans les autres tranches d'âge⁸.

1.2 Spécificités cliniques chez la personne âgée

La dépression du sujet âgé présente des caractéristiques cliniques spécifiques qui compliquent souvent son diagnostic. Elle se manifeste fréquemment de manière atypique, avec une expression atténuée ou absence des symptômes thymiques classiques tels que la tristesse de l'humeur ou les idées de culpabilité⁹. De plus, les patients âgés peuvent manifester des plaintes somatiques multiples (fatigue, douleurs, troubles digestifs) ou cognitives (plaintes mnésiques, difficultés attentionnelles)⁵, pouvant faire évoquer une pathologie neurodégénérative débutante⁴. L'irritabilité est également un symptôme fréquent¹⁰. Les symptômes dépressifs les plus communément retrouvés chez les personnes âgées sont l'anhédonie, la perte d'intérêt, les troubles du sommeil, l'idée d'incurabilité, la perte d'appétit, des idées de mort, un ralentissement psychomoteur important, un repli social, ou encore des comportements passifs tels que le refus de soins ou la négligence de l'hygiène personnelle¹¹.

Sur le plan cognitif, les fonctions exécutives sont également altérées dans la dépression de la personne âgée avec un ralentissement dans les tests psychomoteurs retrouvant une altération de la mémoire verbale et de son apprentissage¹².

Les comorbidités somatiques sont également une dimension à prendre en compte dans la prise en charge de la dépression. Une étude a montré une corrélation positive entre l'importance des comorbidités et la sévérité de la dépression¹³.

Cette présentation clinique polymorphe explique en partie les difficultés de diagnostic fréquentes de la dépression chez la personne âgée, nécessitant une approche adaptée, pouvant inclure des outils spécifiques tels que la Geriatric Depression Scale (GDS)¹⁴.

1.3 Physiopathologie et Étiopathogénie

Le modèle de compréhension prédominant actuel de la dépression repose sur un modèle biopsychosocial, selon lequel le trouble résulterait de l'interaction entre trois facteurs : facteurs biologiques, vulnérabilités psychologiques et influences socio-environnementales.

Ce modèle multifactoriel permet d'expliquer l'hétérogénéité des présentations cliniques, des trajectoires de l'histoire de la maladie et des réponses thérapeutiques. Chez la personne âgée, ces facteurs se potentialisent souvent, rendant l'étiopathogénie plus complexe.

1.3.1 Facteurs biologiques

1.3.1.1 Génétiques

La composante génétique de la dépression a été largement étudiée, bien qu'elle soit considérée comme modérée, avec une héritabilité estimée autour de 30 à 40 % pour la dépression¹⁵. Des études de jumeaux ont montré que les monozygotes présentent des taux de

concordance plus élevés que les dizygotes, suggérant l'implication de facteurs génétiques dans la vulnérabilité dépressive¹⁶.

Une méta-analyse génomique portant sur plus de 800 000 individus a permis d'identifier 102 variants génétiques indépendants associés à la dépression, répartis sur 101 loci^{15,17}. Ces résultats ont été validés dans un échantillon de plus de 1,3 million de personnes. Les scores de risque polygénique calculés dans trois cohortes cliniques, à partir de cette analyse, prédisaient significativement le trouble dépressif caractérisé, avec une meilleure performance qu'auparavant. Ces résultats confirment la forte composante polygénique de la dépression.

L'épigénétique est un processus également étudié dans la physiopathologie de la dépression. Elle désigne l'ensemble des modifications réversibles et transmissibles de l'activité des gènes sans altération de la séquence d'ADN. Ces mécanismes, tels que la méthylation de l'ADN ou les modifications des histones, régulent l'expression génique en réponse à des facteurs environnementaux, notamment le stress, l'alimentation ou les événements de vie. Ce processus est également étudié dans la compréhension de la dépression, bien qu'il ne puisse expliquer à lui seul le processus physiopathologique.

À ce jour, différents principaux gènes sont décrits dans la littérature pour leur lien avec la dépression :

- Le gène SLC6A4 code pour le transporteur de la sérotonine. En 2003, Caspi et al.¹⁸ ont montré que le polymorphisme 5-HTTLPR était associé à une vulnérabilité accrue à la dépression en cas d'interaction avec des événements de vie stressants dans l'enfance. Cette idée n'a pas été confirmée en 2018 par Culverhouse et al.¹⁹ en étudiant le génome de 43 165 individus sans retrouver de lien significatif entre ce polymorphisme et la dépression.

- Le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est un gène codant pour la protéine BDNF jouant un rôle dans la croissance, la survie, la différenciation et la plasticité cérébrale^{20,21}, un mécanisme indirectement impliqué dans l'adaptation aux stimuli externes et internes comme dans la dépression ou l'anxiété²². Une étude a montré une diminution de l'expression de ce gène et son récepteur TrkB dans le cortex cingulaire antérieur en post mortem chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé²³. En revanche, les patients traités par antidépresseurs avaient une expression du BDNF accrue au niveau de l'hippocampe²⁴. Ce gène serait également impliqué dans la réponse aux antidépresseurs avec le polymorphisme Val66Met, puisque les patients hétérozygotes Val/Met présentent un meilleur taux de réponse que les homozygotes Val/Val²⁵.

- Le gène FKBP5 est impliqué dans la régulation négative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) en modulant la sensibilité aux récepteurs glucocorticoïdes lors d'une exposition à un facteur de stress²⁶. FKBP5 joue un rôle central dans les troubles psychiatriques induits par le stress, via sa régulation de l'axe HHS et son influence sur l'amygdale. Certains variants de FKBP5 sont associés à une expression accrue de FKBP51, qui pourrait favoriser l'apparition et l'évolution de troubles de la personnalité et de crises non épileptiques psychogènes²⁷. De même, après un traumatisme infantile, certains polymorphismes de FKBP5 associés avec des déméthylations peuvent engendrer une augmentation de la sensibilité de l'axe HHS et de la vulnérabilité au trouble dépressif caractérisé. Plusieurs polymorphismes mononucléotidiques de FKBP5, dont *rs1360780* et *rs3800373*, sont également associés à la réponse aux antidépresseurs²⁸.

1.3.1.2 Neurobiologiques

La physiopathologie de la dépression inclut également différentes interactions complexes de systèmes neurobiologiques, au premier rang desquels les circuits monoaminergiques ont historiquement occupé une place centrale. Le modèle monoaminergique postule que la dépression résulte d'un déséquilibre dans la transmission de trois neurotransmetteurs clés :

- La sérotonine joue un rôle majeur dans la régulation de l'humeur²⁹, du sommeil³⁰, de l'appétit³¹ et de la douleur³². Un déficit en sérotonine a été associé à des symptômes thymiques³³, anxieux et obsessionnels³⁴.
- La noradrénaline est quant à elle impliquée dans les fonctions attentionnelles³⁵, la vigilance³⁶, la réactivité au stress, la régulation de l'humeur ainsi que dans les suicides³⁷. Une hypoactivité du système noradrénergique a été corrélée à une diminution de l'énergie, de la concentration et de la motivation, fréquemment observées dans les états dépressifs³⁸.
- La dopamine est essentielle dans les processus de récompense, de motivation et du plaisir. Son dysfonctionnement, en particulier au sein du système mésolimbique, contribue à l'anhédonie et à la perte d'initiative caractéristiques de plusieurs formes de dépression^{39,40}.

Si ces altérations monoaminergiques ne suffisent pas à elles seules à expliquer la complexité des tableaux cliniques, elles constituent néanmoins un socle physiopathologique biologique fondamental et donc une cible thérapeutique majeure. D'autres mécanismes

neurobiologiques ont pu être intégrés à ce modèle, permettant une compréhension plus large et l'ouverture à d'autres perspectives de recherche :

- Le glutamate, un neurotransmetteur acide aminé et les récepteurs NMDA, sont centraux pour l'homéostasie et la plasticité synaptique⁴¹. Ils permettent au cerveau de s'adapter à des conditions nouvelles. Des travaux convergents montrent qu'avec l'avancée en âge, on observe un hypofonctionnement des récepteurs NMDA et une baisse de la neurotransmission glutamatergique, entraînant une plasticité synaptique réduite et des altérations de l'apprentissage et de la mémoire⁴²⁻⁴⁴. Une altération du système glutamatergique semble être associée cliniquement à de l'anhédonie⁴⁵.
- Le système opioïde endogène joue également un rôle dans la dépression puisqu'il est impliqué dans la modulation de l'humeur, l'anhédonie et la réactivité au stress via trois récepteurs principaux⁴⁶ — μ (mu), δ (delta) et κ (kappa). L'activation des récepteurs μ (MOR, via la β -endorphine) et, dans une moindre mesure, δ (DOR, via l'enképhaline), est associée aux processus de récompense et à l'atténuation de la douleur sociale liée au rejet, contribuant à réduire l'anhédonie et la détresse affective^{46,47}. Il est retrouvé une corrélation entre la tristesse et les affects négatifs avec une baisse des MOR dans le cortex temporal inférieur gauche. À l'inverse, il est constaté une augmentation des MOR dans le cortex cingulaire antérieur des sujets témoins^{48,49}. En revanche, l'activation des récepteurs κ (KOR, via la dynorphine) induit dysphorie, anhédonie et anxiété^{50,51}. Chez les patients présentant un EDC, l'état de tristesse s'accompagne également d'une baisse plus marquée du potentiel de liaison du système μ -opioïde, en particulier dans le cortex insulaire antérieur, les thalamus antérieurs et postérieurs, les territoires ventraux des ganglions de la base, l'amygdale et le cortex péri-amygdalien⁴⁸.

- La neuro-inflammation constitue aujourd'hui un axe central dans la dépression, caractérisée par l'activation des cellules microgliales (des cellules immunitaires du système nerveux central) et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP)⁵²⁻⁵⁴. Une modification de l'activité microgliale peut être induite par des stimulations inflammatoires périphériques et centrales ou des situations de stress via l'élévation des glucocorticoïdes induite par l'axe HHS⁵⁵. Cette activation microgliale perturbe également la neurotransmission, diminue la neurogenèse et altère la plasticité cérébrale⁵⁶⁻⁵⁸, facilitant ainsi l'émergence de symptômes dépressifs⁵⁹. Le gène FKBP5 mentionné plus haut apparaît ici comme un régulateur clé de la sensibilité aux glucocorticoïdes, jouant donc un rôle important dans cette boucle.
- Le microbiote intestinal est également un facteur influençant la neuro-inflammation de par son fonctionnement sur la maturation microgliale⁶⁰. En outre, le microbiote joue également un rôle dans la dépression via son action sur la perméabilité intestinale, favorisant ainsi une réponse immunitaire inflammatoire systémique, qui module la production de neuromédiateurs comme le tryptophane, précurseur de la sérotonine⁶¹. Une revue systématique a également permis de montrer l'existence d'une différence de germes retrouvés dans le microbiote de patients dépressifs comparativement aux témoins⁶².
- Les hormones jouent un rôle dans la symptomatologie dépressive par différents mécanismes. Les taux de déhydroépiandrostérone (DHEAS) et de testostérone totale sont corrélés de manière inversement proportionnelle aux symptômes dépressifs

chez la personne âgée⁶³. Ces résultats sont parfois divergents avec d'autres études, qui ne retrouvent pas de corrélation entre la DHEAS et la dépression chez la personne âgée évaluée avec la GDS mais qui montrent une corrélation entre dépression et le niveau de cortisol et de testostérone chez la femme âgée⁶⁴. Concernant l'œstradiol, une exposition plus longue entre la puberté et la ménopause semble être un facteur protecteur de la dépression⁶⁵. Sur le plan neurobiologique, le pouvoir protecteur de l'œstradiol concernant les symptômes dépressifs pourrait être expliqué par sa corrélation positive avec l'activité sérotoninergique cérébrale⁶⁶. Dans un essai clinique randomisé mené auprès de 172 femmes en péri- et postménopause précoce, l'incidence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs était de 32,3 % avec placebo contre 17,3 % avec estradiol transdermique associé à une progestérone micronisée intermittente, suggérant ainsi un effet préventif potentiel du traitement hormonal substitutif sur le risque dépressif au cours de cette période de transition⁶⁷.

- Le cortisol est une hormone jouant un rôle dans la dépression puisqu'une réponse d'éveil du cortisol (CAR) élevée au départ prédit la survenue d'un épisode dépressif caractérisé à environ 2,5 ans⁶⁸. Cet effet serait indépendant des événements stressants ultérieurs, avec un premier épisode suivant souvent un événement très stressant, alors que les récurrences peuvent être déclenchées par des stressors mineurs du quotidien⁶⁹. Au-delà de la CAR, la dépression s'accompagne d'une dysrégulation plus large de l'axe HHS : des pentes diurnes plus plates, donc une variabilité circadienne réduite, semblent systématiquement associées à davantage de symptômes dépressifs⁷⁰. Les résultats restent cependant variables d'une étude à l'autre avec une méta-analyse ne retrouvant pas de corrélation entre le cortisol dosé

dans les cheveux et la dépression⁷¹. Enfin, les tentatives pharmacologiques d'agir sur l'axe HHS retrouvent des bénéfices antidépresseurs inconstants^{72,73}, suggérant ainsi un rôle de marqueur/modérateur plutôt qu'un mécanisme causal unique.

1.3.1.3 Neuroanatomiques et connectivités cérébrales

Il existe plusieurs spécificités neuroanatomiques et connectiques dans les EDC, avec différentes structures impliquées :

- Le cortex cingulaire antérieur sous-génual (sgACC), situé sous le genou du corps calleux, intègre des signaux neurovégétatifs et affectifs et intervient dans le traitement autoréférentiel au sein des circuits limbico-corticaux⁷⁴. Le sgACC forme un hub fortement connecté avec le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et des noyaux du tronc cérébral, architecture décrite dans les modèles neuroanatomiques de la dépression^{75,76}. Son articulation étroite avec le réseau du mode par défaut (DMN) (notamment le cortex préfrontal médian (mPFC) et le cortex cingulaire postérieur (PCC)) relie l'activité interne et la rumination, en particulier via un couplage accru sgACC-DMN dans les états dépressifs^{74,77}. Sur le plan des marqueurs de la dépression, le sgACC s'accompagne classiquement d'un hypermétabolisme, d'une hyperperfusion au repos et d'un amincissement cortical^{74,76}.
- Le vmPFC et le cortex orbito-frontal interviennent dans la valorisation, l'appréciation des conséquences et les jugements autoréférentiels (p. ex., culpabilité)^{75,78}. Les études structurales et de perfusion montrent que des biais de valorisation négative et l'anhédonie sont associés à des anomalies de volume et de

flux sanguin dans ces régions^{75,78}. De plus, le couplage de ces régions avec l'amygdale et le striatum module l'impact émotionnel des récompenses et des pertes⁷⁵.

- Le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) est lié avec le contrôle exécutif (mise à jour et maintien en mémoire de travail, inhibition, flexibilité et planification) et constitue un nœud majeur du réseau fronto-pariétal⁷⁹⁻⁸¹. Dans la dépression, l'IRM fonctionnelle (de tâche et de repos) met en évidence une hypoactivation et une hypoconnectivité du dlPFC, en cohérence avec les dysfonctions exécutives, l'apragmatisme et la fatigabilité cognitive⁷⁹.
- L'amygdale est le centre de détection de la saillance émotionnelle, de la peur et du traitement de la valence négative ; elle orchestre la vigilance, la prise de décision et le conditionnement⁸²⁻⁸⁴. Dans la dépression, elle présente une hyperréactivité aux stimuli négatifs et un couplage altéré avec les régions préfrontales régulatrices (vmPFC/mpFC), ce qui favorise les troubles attentionnels et mnésiques^{80,84}. Plusieurs travaux montrent une normalisation partielle de sa réactivité lorsque les symptômes dépressifs s'améliorent, soutenant son rôle de marqueur d'état⁸⁵⁻⁸⁷.
- L'hippocampe est quant à lui impliqué dans la mémoire épisodique⁸⁸ et la contextualisation des réponses au stress. Il est réduit de volume chez les patients dépressifs⁸⁹. Cette atrophie, plus marquée dans la dépression prolongée et à début tardif, s'associe à des troubles mnésiques et à une vulnérabilité accrue au stress. Certaines études suggèrent une récupération volumétrique partielle après

amélioration clinique, indiquant une sensibilité aux états biologiques et environnementaux^{89,90}.

- Le striatum ventral, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens font partie d'un nœud clé du système de récompense. Le striatum ventral code l'anticipation et l'erreur de prédiction de récompense, guide l'apprentissage motivationnel et soutient l'élan comportemental⁹¹. Dans la dépression, on observe un émoussement des réponses dans le striatum ventral lors de l'anticipation et de la réception de récompenses, cohérent avec l'anhédonie, l'aboulie et le ralentissement psychomoteur^{92,93}.
- La composante vasculaire est fortement impliquée dans la dépression du sujet âgé : la dépression est plus fréquente dans les démences vasculaires que dans la maladie d'Alzheimer⁹⁴. De plus, après un AVC, 20 à 50 % des patients présentent un épisode dépressif dans l'année⁹⁵. Un taux élevé d'AVC passés inaperçus est observé chez les sujets déprimés, suggérant une vulnérabilité accrue en l'absence de facteurs de risque classiques d'AVC⁹⁶. Enfin, indépendamment d'un AVC avéré, la dépression d'apparition tardive est associée à des anomalies d'allure vasculaire (hyperintensités de substance blanche (leucoaraïose) et atteintes de la substance grise profonde) prédominant aux lobes frontaux et aux ganglions de la base à l'IRM⁹⁷⁻⁹⁹.

1.3.2 Psychologiques et sociologiques

Sur le plan social, les facteurs de stress cumulés au fil du vieillissement jouent un rôle majeur. L'isolement social, la perte du conjoint, la perte d'autonomie ou l'institutionnalisation

contribuent à la genèse ou à la chronicisation des épisodes dépressifs¹⁰⁰⁻¹⁰³. D'autres facteurs ont également été mis en évidence comme favorisant un épisode dépressif tels que la perte de vue, les troubles de la mémoire, les troubles cognitifs modérés ainsi que le tabagisme¹⁰⁴. L'impact des comorbidités sur la thymie se reflète dans une étude montrant que 21 % de patients bénéficiant d'un passage d'infirmier au domicile présentaient un épisode dépressif et que l'incidence sur 12 mois dans cette population était de 14,9 %¹⁰⁵.

Un des facteurs sociologiques limitant également la prise en charge des patients âgés est la stigmatisation des maladies psychiatriques dans cette population avec souvent des croyances et des préjugés négatifs¹⁰⁶. Cela pourrait donc avoir comme conséquence un retard diagnostique favorisant la chronicisation du trouble. À cela s'ajoutent la tendance à somatiser les symptômes et à attribuer les plaintes psychiques au vieillissement « normal », ce qui contribue à sous-diagnostiquer la dépression chez le sujet âgé.

Enfin, la précarité socio-économique, les faibles ressources financières et la dépendance vis-à-vis de l'entourage ou des institutions renforcent la vulnérabilité psychologique¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Le manque d'accès aux soins spécialisés, les variétés d'offres de soins selon les départements et la pénurie de psychiatres aggravent ces inégalités¹¹⁰. En revanche, le maintien d'un réseau social actif, la participation à des activités communautaires et la mise en place d'un accompagnement pluridisciplinaire sont identifiés comme des facteurs protecteurs, capables de réduire la sévérité et la chronicité des épisodes dépressifs^{107,111,112}.

1.4 La dépression résistante de la personne âgée

La dépression résistante aux traitements (TRD) est classiquement définie comme un épisode dépressif caractérisé qui ne parvient pas à obtenir une amélioration cliniquement significative après au moins deux essais successifs de monothérapies antidépressives, chacune

administrée à dose et à durée adéquates, et appartenant à des classes pharmacologiques différentes¹¹³.

La TRD concernerait environ 30 % des patients atteints d'EDC. Elle se distingue par une symptomatologie plus sévère, plus souvent chronique, une altération fonctionnelle marquée, ainsi qu'un risque suicidaire accru, constituant ainsi un enjeu majeur de santé publique^{114,115}.

Toutefois, la définition de la TRD reste hétérogène dans la littérature, en particulier chez les personnes âgées. Les recommandations cliniques du Royaume-Uni¹¹⁶, du Canada¹¹⁷ et du Japon¹¹⁸ s'appuient sur une revue systématique publiée en 2011¹¹⁹ qui adopte une définition plus large de la TRD : une réponse insuffisante à au moins un traitement antidépresseur bien conduit. Plus récemment, une revue systématique de 2024 incluant 14 essais contrôlés randomisés a également utilisé cette définition élargie¹²⁰.

La définition varie également selon les différentes organismes ou selon les échelles utilisées, avec notamment la considération de la réponse selon le type de traitements comme cela est résumé dans le *tableau 1*, adapté de l'étude de McIntyre RS et al.¹²¹.

Tableau 1 : Critères de résistance d'une dépression selon différents organismes, adapté et traduit de l'étude de McIntyre RS. et al, 2023¹²¹.

	FDA	EMA	Thase & Rush	Maudsley Model	GSRD	DM-TRD	MGH-S
Nombre d'échecs thérapeutiques requis	2	2	1	1	2	1	1
Précision que les antidépresseurs doivent être de classes différentes	—	—	+	—	+	—	—
Durée minimale requise des traitements échoués	+	+	+	+	+	+	+
Hiérarchisation de l'efficacité des antidépresseurs	—	+	+	—	—	—	—
Inclusion de l'échec des psychothérapies	—	—	—	—	—	+	—
Inclusion de l'échec des ECT	—	—	+	+	—	+	+
Inclusion de l'échec des stratégies d'augmentation ou de combinaison	—	—	—	+	—	+	+
Inclusion d'un seuil de sévérité initiale	—	—	—	+	+	+	—
Inclusion de la durée de l'épisode actuel	—	—	—	+	+	+	—

FDA=US Food and Drug Administration ; EMA= European Medicines Agency ; GSRD=European Group for the Study of Resistant Depression ; DM-TRD=Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression ; MGH-S=Massachusetts General Hospital Staging ; ECT=Electroconvulsivothérapie

La TRD chez les personnes âgées peut en partie être expliquée par leur risque augmenté de pharmacorésistance¹²², leurs comorbidités somatiques fréquentes¹²³, leur sensibilité accrue aux effets indésirables des psychotropes¹²⁴ et des modifications pharmacocinétiques des traitements¹²⁵. Ces facteurs limitent les possibilités d'augmentation de posologie. De plus, il a été constamment rapporté que l'observance médicamenteuse est plus faible chez les sujets âgés que chez la population plus jeune, un phénomène pouvant être attribué à plusieurs facteurs liés à l'âge, tels que la polymédication, le déclin cognitif (les oublis, les troubles attentionnels...), et une sensibilité accrue ou des craintes concernant les effets indésirables des traitements¹²⁶. Dans une étude menée en Arabie saoudite, il est montré que 67,9 % des sujets âgés font preuve d'inobservance en cas de pathologie chronique¹²². Cette diminution de l'observance thérapeutique est également observée dans le contexte de la dépression : certains symptômes dépressifs spécifiques tels que l'anhédonie, la fatigue et les troubles de la concentration prédiraient de manière significative la non-observance médicamenteuse chez la personne âgée^{122,126}. L'échec thérapeutique dans la dépression du sujet âgé est associé à un ensemble de conséquences négatives, incluant une augmentation du handicap¹²⁷, une accélération du déclin cognitif¹²⁸ et une majoration du risque de suicide ou de tentative de suicide¹²⁹.

Ces conséquences cliniques s'accompagnent également d'un poids économique considérable puisqu'aux États-Unis, le coût annuel moyen de la prise en charge d'un patient est estimé entre 22 500 à 24 500 dollars pour un patient présentant une TRD, entre 16 000 à 17 500 dollars pour un patient présentant une dépression sévère non résistante, et entre 8 000 à 10 000 dollars pour une forme légère à modérée de dépression^{7,130}. Ce gradient de coût reflète l'intensité des soins nécessaires, la fréquence des hospitalisations et l'impact durable sur la qualité de vie et l'autonomie des patients.

2. PRISE CHARGE ACTUELLE DE LA DEPRESSION CHEZ LA PERSONNE AGÉE

La prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé repose sur une escalade thérapeutique selon la sévérité, comme définie par les recommandations de la HAS¹³¹:

- Pour un EDC léger, une psychothérapie est proposée en première intention, avec réévaluation après 4 à 8 semaines. En cas d'amélioration, elle est poursuivie, et en cas d'échec, la dépression sera prise en charge comme un EDC d'intensité modérée.
- Dans les formes modérées, une psychothérapie est privilégiée, parfois associée à un antidépresseur avec une réévaluation systématique entre 4 et 8 semaines. En cas de réponse partielle, le traitement est adapté, et en cas d'échec, la dépression sera prise en charge comme un EDC d'intensité sévère.
- Dans les formes sévères, un antidépresseur est introduit d'emblée avec une orientation rapide vers une psychothérapie, avec réévaluation systématique entre 4 à 8 semaines. En cas de persistance ou d'aggravation, une révision du plan thérapeutique, voire une hospitalisation, est recommandée.

2.1 Traitements actuels

La prise en charge de la dépression chez la personne âgée doit être menée avec prudence, selon le principe du « *primum non nocere* », et doit reposer sur une approche globale et interdisciplinaire. Afin de limiter les risques, il est nécessaire de respecter la règle « *start low, go slow* » : débiter à faible posologie et la majorer progressivement avec réévaluation

systématique. La prescription d'antidépresseurs doit être adaptée aux spécificités du vieillissement telles que mentionnées plus haut : polymédication, fragilité accrue et comorbidités fréquentes.

Le choix des antidépresseurs en première intention se porte sur la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)¹³²(p. ex. la sertraline, escitalopram, citalopram). En plus de leur mécanisme d'action monoaminergique, une méta-analyse a mis en évidence que les ISRS permettaient d'augmenter la dilatation médiée par le flux des vaisseaux, un marqueur de la fonction endothéliale reflétant l'état athérosclérotique des vaisseaux sanguins¹³³, pouvant agir sur les facteurs vasculaires de la dépression particulièrement chez la personne âgée.

En seconde intention, il est possible de changer de molécule pour un second ISRS ou s'orienter vers la classe médicamenteuse des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)¹³². On peut également envisager selon chaque patient, l'adjonction d'un deuxième traitement, bien que cela puisse grandement exposer les patients à des effets secondaires. Dans le choix d'un second traitement à adjoindre, il est possible de s'orienter vers un antidépresseur supplémentaire (p. ex. « California Rocket Fuel » qui est l'association venlafaxine-mirtazapine¹³⁴). Ce n'est qu'après qu'on peut envisager de changer pour un antidépresseur tricyclique ou inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

D'autres stratégies s'offrent en cas de réponse partielle ou d'échec thérapeutique, en associant des traitements spécifiques de la dépression résistante.

Aux antidépresseurs prescrits en seconde ligne, il est possible d'y associer un antipsychotique de seconde génération avec une activité thymorégulatrice (aripiprazole, rispéridone, olanzapine ou quétiapine)¹³⁵⁻¹³⁸ ou un autre thymorégulateur tel que le lithium¹³⁹

ou des antiépileptiques avec une activité thymorégulatrice (lamotrigine)¹⁴⁰. Il existe également d'autres types de molécules à adjoindre ayant un fonctionnement d'agoniste dopaminergique tel que le pramipexole ayant montré dans différentes études une efficacité dans la dépression résistante¹⁴¹. Il en est de même pour les psychostimulants, notamment le méthylphénidate qui en association avec le citalopram, montre une amélioration clinique plus importante dans la dépression résistante de la personne âgée que le citalopram associé à un placebo¹⁴². Le modafinil, un autre psychostimulant, associé à de la fluoxétine a amélioré de manière statistiquement significative les symptômes dépressifs que la fluoxétine avec un placebo¹⁴³. Le méthylphénidate et le modafinil agissent comme inhibiteur de la recapture de la dopamine.

L'eskétamine (intranasale) peut aussi être utilisée dans la dépression résistante après deux lignes de traitements bien conduits avec une bonne amélioration clinique à court terme suite à un traitement d'attaque suivi d'un espacement des séances d'entretien par la suite¹⁴⁴. Une étude retrouve une efficacité identique entre les patients âgés et les jeunes adultes¹⁴⁵. En revanche, ces résultats n'ont pas été confirmés lors d'une étude chez la personne âgée ne retrouvant pas d'amélioration statistiquement significative à 4 semaines de l'eskétamine contre placebo¹⁴⁵. Un avis de la HAS a été rendu, recommandant son utilisation uniquement chez les moins de 65 ans¹⁴⁶. Par ailleurs, la kétamine intraveineuse semble montrer une meilleure efficacité chez l'adulte que l'eskétamine bien que des études soient encore nécessaires pour que son efficacité soit confirmée¹⁴⁷.

Concernant la neurostimulation, l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie est une thérapie particulièrement efficace dans la dépression résistante de la personne âgée¹⁴⁸, faisant preuve d'une efficacité plus rapide que les traitements médicamenteux¹⁴⁹. On retrouve également la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) qui existe selon différents paramètres (HF-rTMS, LF-rTMS, deep-TMS, iTBS) et appliquée sur différentes zones cérébrales. Dans la dépression, la cible principalement étudiée est le dlPFC. Les TMS

permettent une amélioration significative des symptômes dépressifs en cas de TRD¹⁵⁰⁻¹⁵², malgré une petite taille d'effet¹⁵³ et une moindre efficacité que les ECT¹⁵⁴. Le protocole avec les meilleurs résultats concernant l'efficacité (niveau de preuve A) est l'HF-rTMS du DLPFC gauche¹⁵⁵. La stimulation électrique transcrânienne (tES) fait usage d'un courant électrique à la différence de la TMS qui utilise un champ magnétique. La plus répandue des tES est la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). Une méta-analyse a montré une efficacité dans la dépression résistante. Cependant il est nécessaire d'approfondir ces résultats, plus spécifiquement chez le sujet âgé¹⁵⁶. Un groupe d'experts européens n'a pas retrouvé d'études de niveau de preuve A concernant la tDCS dans la dépression¹⁵⁷. Il existe également d'autres tES telles que la stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS) ou la stimulation transcrânienne par bruit aléatoire (tRNS) dont seule la tACS a pu montrer une amélioration des symptômes dépressifs dans les EDC¹⁵⁸.

Des études récentes visent à étudier l'association de la rTMS et de la tDCS dans la dépression avec des résultats encourageants tant sur les symptômes dépressifs que cognitifs^{159,160}, bien que les données soient encore trop peu nombreuses.

2.2 Contraintes et limites de ces traitements

Plusieurs contraintes se présentent chez les patients âgés (*tableau 2*). La polymédication nécessiterait un dépistage systématique des interactions (CYP450, allongement du QT, risque hémorragique, hyponatrémie). Le choix de l'antidépresseur doit reposer sur le profil de tolérance, les comorbidités et les co-traitements. Il est recommandé d'éviter les molécules à forte charge anticholinergique (amitriptyline, clomipramine, paroxétine)¹⁶¹ en raison du risque de confusion, rétention urinaire, constipation, glaucome à angle fermé et chutes. Il faut également se méfier des inhibiteurs du CYP450 (fluvoxamine : CYP1A2/2C19/±3A4 ;

fluoxétine et paroxétine : CYP2D6), susceptibles d'interagir avec des traitements comme les AVK, certains β -bloquants, antiarythmiques ou antipsychotiques. Il faudrait privilégier autant que possible des agents à faible potentiel d'interactions comme la sertraline. Les ISRS/IRSNa exposent également à un risque de SIADH avec hyponatrémie, surtout chez les patients de plus de 75 ans, les femmes et en cas d'association avec des diurétiques thiazidiques¹⁶². Il faut également prévenir le risque de syndrome sérotoninergique en évitant les associations à risque (IMAO, tramadol, triptan...).

Les traitements pouvant être ajoutés afin de potentialiser l'effet antidépresseur ne sont pas dénués d'effets indésirables, comme le risque d'akathisie, de syndrome extrapyramidal, d'hypotension et de sédation avec les antipsychotiques, ou le risque d'altération de la fonction rénale et de surdosage avec le lithium. La lamotrigine présente un risque faible mais grave d'intolérance avec le risque de survenue d'un syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson ou de DRESS¹⁶³, nécessitant à titre préventif une majoration lente jusqu'à atteindre la posologie efficace.

Concernant l'eskétagamine, il est observé une moins bonne tolérance chez la personne âgée que chez le sujet jeune, notamment avec plus d'un patient sur dix faisant de l'hypertension, ainsi que d'autres effets tels que de la sédation, de la dissociation et de la nausée. À noter une interruption du traitement chez 20 % des personnes âgées de l'étude¹⁶⁴, ce d'autant que l'eskétagamine n'est pas recommandée en France chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

À propos des ECT, les contraintes majeures sont les contre-indications à l'anesthésie générale nécessaire à ce traitement (engendrant un taux de mortalité de 2,1 pour 100 000 ECT)¹⁶⁵, des effets secondaires graves tels que des arythmies empêchant la poursuite du traitement ou des troubles mnésiques invalidants, tous prédominants chez le sujet de plus de 60 ans¹⁶⁶. L'efficacité des tES reste limitée malgré une bonne tolérance globale. Il en est de même pour les TMS qui présentent une bonne tolérance (hormis des céphalées et des acouphènes),

avec une efficacité partielle, ce qui a conduit l’HAS à émettre un avis défavorable de cette thérapie dans la dépression résistante de l’adulte¹⁵⁵. De plus, pour une bonne pratique des TMS, il serait recommandé d’utiliser la neuronavigation (réalisation d’une imagerie préalable) afin d’augmenter la précision sur la zone à stimuler et diminuer les variabilités interopérateurs¹⁵⁸.

Tableau 2 : Traitements actuels de la TRD et leurs principales limites

Traitements actuels de la TRD	Limites
Antidépresseurs	Risque iatrogène en cas de majoration de dose et/ou de cumul de traitements (SIADH, charge anticholinergique/confusion, allongement du QT, interaction des cytochromes, syndrome sérotoninergique...).
Thymorégulateurs (antipsychotiques, lithium, antiépileptiques)	Risque de sédation, syndrome extrapyramidal, chute, insuffisance rénale et réaction allergique
Eskétamine et kétamine	Risque d’hypertension, non recommandé en France chez les plus de 65 ans
ECT	Contrainte liée à l’anesthésie générale, troubles mnésiques, arythmies
TMS (HF ou LF-rTMS, deep TMS et iTBS)	Manque de niveau de preuve
tES (tDCS, tACS, tRNS)	Manque de niveau de preuve

SIADH=Syndrome de sécrétion inappropriée de l’hormone anti-diurétique ; ECT=Électroconvulsivothérapie ; TMS=Stimulation magnétique transcrânienne ; HF ou LF-rTMS=Stimulation magnétique transcrânienne répétitive haute fréquence ou basse fréquence ; iTBS=intermittent theta burst stimulation ; tES=stimulation électrique transcrânienne ; tDCS=stimulation transcrânienne à courant direct ; tACS=stimulation transcrânienne par courant alternatif ; tRNS=stimulation transcrânienne par bruit aléatoire

3. LE PROTOXYDE D'AZOTE

3.1 Généralités

Découvert en 1772 par Joseph Priestley, le protoxyde d'azote devient à la fin du XVIII^e siècle un objet de curiosité savante. Humphry Davy s'y livre à des auto-expérimentations intensives à Bristol (Royaume-Uni), décrivant l'euphorie, l'analgésie, et suggérant son usage en chirurgie. Ses « laughing-gas parties », où poètes et chimistes testent le gaz, ancrant sa réputation récréative autant que scientifique¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Le protoxyde d'azote (N₂O) est largement utilisé pour ses effets antalgiques à début rapide, notamment dans le cadre de procédures chirurgicales mineurs ou interventionnelles. Il est utilisé sous la forme de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA), un mélange équimolaire de 50 % d'oxygène (O₂) et de 50 % de N₂O.

En dehors de son usage médical, le N₂O est utilisé comme « gaz hilarant » à des fins euphorisantes. Consommé via des ballons, il est inhalé puis expiré en circuit fermé avec une teneur de protoxyde d'azote de 99,9 %. Il est vendu initialement pour un usage culinaire (gaz pour confectionner de la chantilly) dans des cartouches à usage unique contenant environ 7,5g de protoxyde d'azote ou des cartouches plus volumineuses contenant environ 666g de gaz.

Cliniquement, le protoxyde d'azote est un gaz bien toléré avec un profil de sécurité bien établi. Son élimination principalement pulmonaire¹⁷⁰ lui permet d'être utilisé de façon sécurisée chez les patients présentant des insuffisances d'organes telles qu'une insuffisance hépatique ou rénale¹⁷¹. De plus, il agit rapidement et directement sur le système nerveux central grâce à sa capacité à pénétrer la barrière hémato-encéphalique^{171,172}.

3.2 Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action du protoxyde d'azote dans la dépression demeurent incertains. Cependant, sur la base de différentes hypothèses, plusieurs études ont été menées afin d'améliorer la compréhension de son mode d'action.

3.2.1 Réceptologie et neurotransmetteur

Contrairement à la kétamine, bloqueur non compétitif du canal NMDA au site PCP¹⁷³, le protoxyde d'azote inhibe les courants NMDA de manière non compétitive mais sans blocage du canal PCP, avec une inhibition partielle même à forte concentration (≤ 80 % de N₂O)¹⁷⁴. Ce mécanisme est central dans ses effets anesthésiques, analgésiques et potentiellement antidépresseurs rapides^{175,176}, puisqu'il favorise la plasticité synaptique et la neurogenèse dans l'hippocampe¹⁷⁷. Dans un modèle animal, après exposition au protoxyde d'azote, la plasticité synaptique est améliorée avec en parallèle une majoration de l'expression du BDNF¹⁷⁸.

L'action du N₂O sur les récepteurs GABA a également été étudiée, avec son effet sur le sous-type A des récepteurs GABA, bien que son action soit minimale¹⁷⁹. Ce mécanisme d'action peut en partie expliquer l'effet anxiolytique du N₂O puisque chez la souris, l'effet anxiolytique est annulé après injection de flumazénil, un antagoniste des récepteurs GABA¹⁸⁰.

Le N₂O est également un agoniste partiel du système opioïde endogène, notamment les MOR et favorise la libération de β -endorphines¹⁸¹⁻¹⁸³, un des mécanismes abordé dans la physiopathologie de la dépression. Cette activation contribue à ses effets antalgiques et pourrait jouer un rôle dans ses propriétés antidépessives. Une désactivation partielle des effets analgésiques du N₂O par la naloxone (antagoniste des récepteurs opioïdes) a été observée chez l'animal et chez l'homme, renforçant l'hypothèse opioïdergique du N₂O¹⁸⁴.

3.2.2 Pulsatilité cérébrale et connectivité fonctionnelle

Plusieurs études en neuroimagerie ont mis en évidence que le N₂O modifie de manière rapide et durable différents paramètres cérébraux.

L'étude de Desmidt *et al.* (2023) comparant des données d'IRM fonctionnelles (IRMf) et de pulsatilité cérébrale par ultrasons après exposition à 50 % N₂O / 50 % O₂ chez des sujets dépressifs comparés à des témoins a permis de mettre en évidence qu'une réponse antidépressive était associée à une diminution de la connectivité entre le sgACC et le précuneus, suggérant une normalisation rapide de la connectivité du DMN et une atténuation des processus de rumination¹⁸⁵. En plus l'étude de Palanca *et al.* a révélé que chez des volontaires sains, la connectivité entre le cortex visuel primaire et le réseau d'attention dorsal est majorée, jusqu'à 24 heures après l'inhalation du N₂O¹⁷².

Sur le plan vasculaire, il est observé une augmentation de la pulsatilité tissulaire cérébrale (BTP) notamment chez les sujets déprimés ayant cliniquement répondu au N₂O¹⁸⁵. Par ailleurs, il est rapporté que la BTP augmente rapidement pendant l'inhalation chez tous les participants, mais poursuit son ascension au cours des 10 premières minutes uniquement chez les patients dépressifs répondants, suggérant une composante hémodynamique précoce et rapide liée à la réponse clinique¹⁸⁵. Ces résultats sont corroborés par d'autres études montrant qu'une exposition à 50 % de N₂O permet une augmentation globale du flux sanguin cérébral particulièrement dans les zones frontales¹⁸⁶. Cette vasodilatation est également observée à des doses plus faibles puisqu'une exposition à 30 % de N₂O + air médical enrichi à 40 % d'O₂, majore de 22 % le débit sanguin cérébral (CBF) notamment dans la matière grise et majore de 41 % le volume sanguin artériel dans cette même région¹⁸⁷.

Cette dynamique de vasodilatation induite par le N₂O et l'augmentation du CBF et BTP sont susceptibles de faciliter la délivrance du gaz et l'accès aux cibles neuronales ; il est

également avancé qu'une élévation du CBF pourrait s'accompagner d'une perméabilité transitoirement accrue de la barrière hémato-encéphalique, renforçant l'engagement pharmacologique des circuits glutamatergiques et/ou la distribution des antidépresseurs monoaminergiques prescrits en parallèle chez les patients inclus.

3.3 Données cliniques dans la dépression

Bien que le mécanisme exact des effets antalgiques et sédatifs du N₂O soit complexe et encore partiellement élucidé, il a récemment suscité un intérêt croissant pour son efficacité potentielle dans la prise en charge des symptômes dépressifs chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs résistants au traitement, en particulier en raison de la rapidité de son action¹⁸⁸.

La première étude chez le sujet jeune a permis de montrer, après une exposition de 1h de mélange de 50% N₂O / 50% O₂ versus placebo, une amélioration significative des symptômes dépressifs dans le groupe N₂O dès 2H post-administration et jusqu'à 24H¹⁸⁹. Ces résultats ont par la suite été corroborés par une seconde étude utilisant le même protocole¹⁹⁰.

D'autres protocoles ont évalué l'efficacité du protoxyde d'azote, notamment sur des expositions multiples. Il a été montré que 2 expositions de 1 heure par semaine pendant 4 semaines de protoxyde d'azote vs placebo permettaient une diminution significative du score de la dépression évalué par l'échelle de Hamilton, avec un taux significativement plus élevé de patients répondeurs et en rémission dans le groupe protoxyde d'azote¹⁹¹.

La modification de dose a également fait l'objet d'une autre étude en 2021¹⁹², comparant deux mélanges de 50% N₂O / 50 %O₂ vs 25% N₂O / 75% O₂ vs placebo, mettant en évidence des résultats contradictoires avec les précédentes études puisqu'à 50% de N₂O contre placebo, la réduction significative des symptômes dépressifs a été retrouvée uniquement à la seconde

semaine sans amélioration significative précoce (2 heures, 24 heures et 1 semaine). La dose de 25% de N₂O vs placebo a retrouvé une amélioration significative de ces symptômes à partir de la première semaine et jusqu'à la seconde. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre une exposition à 25 % et une exposition à 50 % de protoxyde d'azote bien qu'il y eût plus de patients répondeurs et en rémission dans le groupe 50 % de N₂O que 25 %.

3.4 Tolérance et risque du protoxyde d'azote

3.4.1 Tolérance et risque lors d'un usage médical

Le N₂O présente un bon profil de tolérance. Dans les essais cliniques, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Les effets observés sont le plus souvent bénins et transitoires (nausées, vertiges, céphalées, sédation légère et phénomènes de dissociation) avec une résolution spontanée dans les heures suivant l'administration¹⁸⁹⁻¹⁹⁵. Leur fréquence est toutefois plus élevée avec une concentration de 50 % qu'avec 25 % de N₂O¹⁹².

3.4.2 Tolérance et risque d'addiction et de mésusage

Concernant le risque de mésusage du protoxyde d'azote, les chiffres sont en augmentation avec 3,8 fois plus de signalements à l'addictovigilance en 2023 qu'en 2020, dont 59 % d'entre eux étaient en rapport avec des usages chroniques (plus d'un an)¹⁹⁶.

Bien que le protoxyde d'azote ne soit pas décrit dans le DSM-5¹, un trouble de l'usage de substances en général est défini par la présence d'au moins 2 symptômes sur 12 mois parmi : une consommation en quantité plus importante ou sur une durée plus longue que prévue ; un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire / contrôler l'usage ; un temps considérable passé à obtenir, consommer ou récupérer de ses effets ; des envies impérieuses

(cravings) ; une incapacité à remplir des obligations majeures (travail, études, foyer) ; une poursuite de l'usage malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels ; un abandon ou une réduction d'activités importantes ; un usage dans des situations physiquement dangereuses ; une poursuite de l'usage malgré un problème physique ou psychique causé ou aggravé ; une tolérance ; un sevrage. La sévérité peut être catégorisée de légère (2-3 critères), modérée (4-5) ou sévère (≥ 6).

Selon une étude récente, au moins quatre de ces critères sont retrouvés lors d'un usage récréatif, à savoir l'utilisation plus importante que prévue initialement, le temps passé à consommer ou à récupérer de ses effets, les problèmes interpersonnels et l'usage dans des situations dangereuses¹⁹⁷. Nous pouvons également retrouver dans une étude de cas le critère de la poursuite de l'usage malgré des conséquences physiques ou psychiques¹⁹⁸. De plus, dans le modèle animal, il est retrouvé une implication du circuit de la récompense lors d'une inhalation de protoxyde d'azote, impliquant la dopamine entre l'aire tegmentale ventrale et les noyaux accumbens¹⁹⁹.

Dans un cadre d'usage récréatif, le principal risque est neurologique, de par une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière ou une neuropathie sensorimotrice périphérique, se manifestant principalement sur le plan moteur^{200,201}. Ces conséquences sont décrites pour des expositions intensives au sein de la population mésusant le protoxyde d'azote²⁰².

La physiopathologie sous-jacente de ces troubles est intrinsèquement liée à la vitamine B12 : en condition physiologique, la méthionine synthase transfère un groupement méthyle de 5-méthyltétrahydrofolate vers l'homocystéine pour former la méthionine, tout en régénérant le tétrahydrofolate ; ce couplage dépend de la vitamine B12 sous forme de méthylcobalamine. Le protoxyde d'azote oxyde l'atome de cobalt de cette coenzyme, l'inactive et bloque l'enzyme, interrompant ainsi la production de méthionine et de tétrahydrofolate. Cette rupture compromet

la synthèse de la myéline et celle des bases puriques et pyrimidiques, impactant la myélinisation^{176,203,204}.

Il n'est donc pas observé systématiquement de carence en vitamine B12 liée aux atteintes neurologiques puisqu'il s'agit d'abord d'une inactivation de cette dernière. En revanche, on peut retrouver une augmentation de l'homocystéine après un usage chronique de protoxyde d'azote²⁰⁵.

Le risque addictogène du protoxyde d'azote reste en discussion bien qu'il apparait des preuves indéniables de mésusage, de conséquences délétères pour l'utilisateur et de comportements à risque. Le protoxyde d'azote avec une teneur de 99% inhalé dans le cadre d'un usage récréatif devrait donc être considéré comme un produit pouvant rendre dépendant et ainsi être pris en charge en tant que tel.

4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les personnes âgées sont sujettes à une plus grande pharmacorésistance et / ou à l'inobservance favorisant ainsi la chronicisation et la résistance de l'épisode dépressif caractérisé. La toxicité accrue aux traitements et aux risques iatrogènes, les comorbidités et la polymédication ainsi que des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques constituent également un frein à la majoration des traitements et / ou aux alternatives médicamenteuses, augmentant le risque d'échec thérapeutique dans cette population.

Le protoxyde d'azote semble offrir différents avantages limitant au maximum ces risques, ces contraintes, ainsi que le risque d'échec thérapeutique (*tableau 3*). Étant administré par un professionnel de santé, le risque d'inobservance est limité. Son métabolisme n'étant pas dépendant de la fonction hépatique ni de la fonction rénale¹⁷¹ et étant éliminé principalement par voie pulmonaire¹⁷⁰, il est possible d'administrer du protoxyde d'azote même en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Son utilisation de longue date en anesthésie et en analgésie a établi un solide profil de sécurité, et il est généralement bien toléré y compris chez des sujets âgés médicalement fragiles²⁰⁶.

Sur le plan physiopathologique et étiopathogénique, la dépression trouve son origine dans de multiples facteurs parmi lesquels on peut trouver notamment une dysrégulation glutamatergique entraînant une diminution de la plasticité synaptique, associée à une atteinte des récepteurs opioïdes (MOR) et une hyperactivité du DMN. On peut également retrouver une atteinte cérébrovasculaire, plus fréquemment chez la personne âgée, ce qui peut entraîner des symptômes dépressifs.

Tout en inhibant le DMN via le sgACC et le précuneus, en modulant le système opioïdergique (agoniste des MOR), en renforçant la plasticité synaptique par antagonisme des récepteurs NMDA, et par ses effets vasodilatateurs (augmentation du BTP et du CBF), le

protoxyde d'azote réunit, sur le plan théorique, plusieurs mécanismes susceptibles d'atténuer les symptômes dépressifs, notamment chez la personne âgée (*tableau 4*).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une exposition unique d'une heure à un mélange 50 % N₂O / 50 % O₂ chez des personnes âgées présentant une dépression résistante au traitement. L'étude a été conduite sous la forme d'un essai contrôlé randomisé multicentrique, avec un suivi de deux semaines.

Tableau 3 : Avantages du protoxyde d'azote face aux limites actuelles de l'échec thérapeutique

Facteur de résistance de la dépression du sujet âgé	Avantage du N₂O
Inobservance liée aux traitements quotidiens	Administration ponctuelle et supervisée par un professionnel, réduisant la charge d'observance et le risque d'erreurs
Sensibilité accrue aux psychotropes et tolérance réduite	Exposition brève en milieu hospitalier ; profil de sécurité bien établi en anesthésie/analgésie, généralement bien toléré chez des sujets âgés fragiles
Polymédication et risque d'interactions	Interactions médicamenteuses minimales ; pas de nécessité d'ajouter un traitement quotidien supplémentaire
Modifications PK/PD liées à l'âge limitant l'escalade posologique	Pas d'escalade de dose : protocole d'inhalation court et encadré, évitant l'accumulation et la variabilité d'exposition
Comorbidités somatiques fréquentes	Élimination principalement pulmonaire, indépendante du métabolisme hépatique et de la fonction rénale, permettant l'usage même en cas d'insuffisance d'organe

N₂O=Protoxyde d'azote ; PK/PD=Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

Tableau 4 : mécanismes physiopathologiques de l'EDC et réponses potentielles au protoxyde d'azote

Physiopathologie de la dépression	Mécanisme d'action de N₂O
Dysrégulation glutamatergique → diminution de la plasticité cérébrale	Antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA entraînant une restauration de la plasticité cérébrale Augmentation du BDNF dans le modèle animal.
Atteinte du système opioïdérique (↓ tonus des récepteurs μ-opioïdes)	Modulation / agonisme des MOR
Hyperactivité du DMN	Inhibition / désengagement fonctionnel du DMN via modulation du sgACC et du précuneus
Atteinte cérébro-vasculaire, notamment chez la personne âgée	Effets vasodilatateurs → augmentation du CBF et BTP

N₂O=Protoxyde d'azote ; NMDA=N-Méthyl-D-Aspartate ; MOR=Récepteurs μ aux opiacés ; BDNF=Brain-Derived Neurotrophic Factor ; DMN=Réseau du mode par défaut ; sgACC=Cortex Cingulaire Antérieur Sous Génual ; CBF=Débit sanguin cérébral ; BTP=Pulsatilité tissulaire cérébrale

5. ETUDE PROTOBRAIN

Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Depression in Late-Life: A Randomized Controlled Trial

Antony Salamé MD¹, Samuel Bulteau, MD, PhD^{4,8}, Gabriel Robert MD, PhD^{5,6}, Anaïs Vandeveld, MD, PhD¹, Valérie Gissot MD^{1,3}, Marie-Sara Agier, PhD¹, Quentin Gallet, MD⁷, Jacques-Alexis Nkodo, MD¹, Victoire Leroy MD, PhD^{1,2}, Paul Brunault MD, PhD^{1,2}, Hélène Bourgoin PhD¹, Nicolas Arlicot, MD, PhD^{1,2}, Fabien Espitalier, MD, PhD^{1,2}, Wissam El-Hage MD, PhD^{1,2,3}, Vincent Camus MD, PhD^{1,2}, Pierre Poupin MD, PhD^{1,3,8}, Thomas Desmidt MD, PhD^{1,2,3*}

¹ CHU de Tours, Tours, France.

² Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France

³ CHU de Tours, INSERM, CIC1415, 37000 Tours, France

⁴ CHU de Nantes, addictology and liaison psychiatry department, 44000 Nantes, France.

⁵ Empenn U1228, INSERM, INRIA, Université de Rennes, UMR CNRS 6074 IRISA, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex

⁶ CIC 1414, CHU de Rennes, INSERM, Rennes, France

⁷ CHU de Angers, Angers, France

⁸ INSERM, SPHERE, U1246, Nantes University, Tours University, France

* Corresponding author:

Thomas Desmidt, Département de Psychiatrie de la Personne Âgée, CHU de Tours, France
2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9, France

Abstract word count: 348

Core text word count: 2828

Tables: 2 Figures: 3 Supplements: 3

Keywords: nitrous oxide; treatment resistant depression; older adults; old age psychiatry

Running Title: Nitrous Oxide for Late-Life Depression

KEY POINTS:

QUESTION: Is Nitrous Oxide (N₂O) an effective and safe antidepressant therapy for treatment resistant depression (TRD) in late life?

FINDINGS: In this double-blind, randomized controlled trial involving 60 older adults, a single one-hour inhalation of a 50% N₂O / 50% O₂ mixture significantly reduced depressive symptoms compared to placebo. The effects were rapid and sustained, with improvements observed at 24 hours, one week, and 2 weeks post-treatment. Side effects were mild and transient.

MEANING: N₂O may be a safe, fast-acting, and effective therapeutic option for older adults with TRD, a population that has few proven treatment options.

ABSTRACT

IMPORTANCE: Treatment-resistant depression (TRD) in older adults is a pressing clinical issue with limited proven therapies. Nitrous oxide (N₂O) may offer a new therapeutic avenue with rapid and safe antidepressant effects in this population.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and the safety of N₂O in comparison to placebo for reducing symptoms of depression in older adults with TRD

DESIGN: Double-blind, single-dose, randomized, placebo-controlled clinical trial conducted from November 2021 to December 2024. Participants were followed for 2 weeks.

SETTING: Participants were recruited in three old age psychiatry departments, affiliated with three University Hospitals in France: Tours, Nantes, and Rennes.

PARTICIPANTS: The study enrolled 60 adults, aged 60 to 90, with a major depressive episode diagnosis, a Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score greater than 20 and a documented resistance to at least one well-conducted antidepressant trial.

INTERVENTION: Participants were randomized (1:1) to a single one-hour inhalation of either a 50% N₂O / 50% O₂ mixture or a placebo (medical air).

MAIN OUTCOME AND MEASURE: The primary outcome endpoint was the change in MADRS scores from baseline to 2 weeks, which was analyzed between the 2 groups using a linear mixed-effects model under the Intention-To-Treat principle. Secondary outcomes included both clinician- and self-rated questionnaires for depressive symptoms, as well as safety outcomes.

RESULTS: Participants who received N₂O experienced a significant and sustained reduction in depressive symptoms compared to the placebo group. The antidepressant effect was rapid, with significant improvements noted as early as 24 hours and at one week. At the 2 weeks endpoint, the N₂O group showed a significantly greater reduction in MADRS scores (mean difference: -6.2 points; 95% CI: -9.1 to -3.4; *P*<.001). These positive findings were supported by both clinician- and self-rated questionnaires, and all reported adverse events were mild and transient.

CONCLUSION AND RELEVANCE: While further studies are needed to confirm its long-term efficacy and safety, our findings suggest that N₂O may represent a novel therapeutic strategy providing rapid, sustained, and safe antidepressant effects in older adults with TRD.

TRIAL REGISTRATION: The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT05007028), submitted the august 13th, 2021. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05007028>

1. INTRODUCTION

There is limited evidence available regarding treatment strategies for treatment-resistant depression (TRD) in older adults. A recent systematic review, for instance, reported only weak support for ketamine and aripiprazole augmentation, and even weaker evidence for transcranial magnetic stimulation, P-glycoprotein modulation, and cognitive remediation¹. The authors of that review emphasized the urgent need for new therapies for older adults and concluded that robust randomized controlled trials (RCTs) are critically needed. This urgency is further underscored by the specific challenges of treating late-life depression. Age-related physiological changes— notably including slower metabolism², changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics³, increased sensitivity³, and the prevalence of polypharmacy⁴ and medical comorbidities⁵—pose a high risk of severe adverse effects in this population⁶.

Nitrous oxide (N₂O) is a promising new antidepressant for older adults with depression, owing to a potentially favorable benefit-to-harm ratio. Evidence from studies in younger adults suggests that it has rapid and lasting effects, with pathophysiological studies⁷ and reviews of RCTs finding benefits that lasted up to 2 weeks⁸. Furthermore, a recent large RCT, despite being underpowered for its primary outcome, showed significant response and remission rates after four weekly sessions⁹. N₂O is particularly well tolerated for older adults due to its unique pharmacological properties. It is eliminated primarily through the lungs, bypassing age-related declines in liver metabolism and kidney excretion^{10,11}. Its extensive, decades-long use in anesthesiology and pain management has established a strong safety profile¹² and it is generally well tolerated, even in frail older adults¹³. N₂O also has minimal drug interactions, few contraindications (mostly related to pulmonary disease or vitamin B12 deficiency), and efficiently crosses the blood-brain barrier^{11,12,14}. Despite these compelling advantages, no study to date has specifically evaluated its efficacy and tolerability as a fast-acting antidepressant in this population.

The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of a single one-hour exposure to a 50% N₂O/50% O₂ mixture in older adults with TRD. The study was conducted as a randomized, multicenter, controlled trial with a 2-week follow-up period.

2. METHODS

2.1 Study Design

This study was a 2 parallel arms multicenter superiority randomized placebo-controlled trial, in add-on to the usual psychotropic treatments and carried out in the geriatric psychiatry departments of 3 French University Hospitals. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either the active treatment (a mixture of 50% N₂O and 50% O₂) or the placebo (medical air, 78% N₂ / 22% O₂) during a 1-hour inhalation session and were then followed for 2 weeks.

The study received approval from the Institutional Review Board (CPP du Sud-Ouest et Outre-Mer-N°21.02.02.710000) and the French Agency ANSM (n°2019-004984-31), and all participants provided written informed consent. The study protocol is available in the Supplement 1, and the trial was officially registered at clinicaltrials.gov (NCT05007028).

2.2 Participants

To be eligible, participants had to meet the following criteria: 1) Age between 60 and 90 years, 2) Diagnosis of a major depressive episode (MDE) according to DSM-5¹⁵ criteria, 3) MADRS score greater than 20, 4) Resistance to at least one adequately conducted antidepressant treatment for the current MDE episode, as evaluated by the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATRQ), 5) Capable of receiving the gas mixture via facial mask, 6) Provide written informed consent, 7) Affiliated with the French national security insurance.

Participants were excluded if they met any of the following criteria: 1) Diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, major neurocognitive disorder, or substance use disorder, 2) A Mini-Mental State Examination (MMSE) score lower than 24, 3) Unstable medical conditions, particularly unstable neurological or cardiac disorders that could interfere with N₂O diffusion, or any recent and unexplained neurological abnormality, 4) Presence of active and significant psychotic symptoms, as determined by the investigator, 5) N₂O contraindications or any condition where trapped air could be hazardous, including: pneumothorax, emphysema, bowel obstruction, intracranial hypertension, known and untreated deficiency in vitamin B12 or B9, requirement for pure oxygen ventilation, altered consciousness preventing cooperation, head trauma, gas embolism, diving accident, abdominal gas distension, or recent (less than 3 months) intraocular gas injection 6) Legal incapacity or any other circumstance preventing the participant from understanding the nature, purpose, or consequences of the study, 7) Already

enrolled in another investigational drug study or within an exclusion period following participation in a previous clinical trial.

2.3 Randomization

Participants were randomized using *Ennov Clinical*®, an online central randomization procedure. Randomization could only occur after a participant was recruited into the trial. All selection criteria must have been collected and met. The allocation sequence was generated using *SAS*® by a statistician not involved in the recruitment or follow-up of the participants. The randomization was stratified on the center.

Participants, investigators and outcome assessors were blinded to the allocated group. The nurse administering the gas and the anesthesiologist monitoring the participant were aware of group assignments. Blinding effectiveness was assessed at the end of the trial by asking participants whether they believed they knew their assigned treatment group, and specifically whether they thought they had received nitrous oxide or medical air.

2.4 Study Procedures

Each participant attended five visits and was asked to continue their usual depression treatment without changing their psychotropic medication dosage during the study. Before formal enrollment, individuals were given a minimum of 48-hour reflection period after receiving detailed study information. The baseline visit marked the official enrollment, where participants provided written informed consent. During this comprehensive visit, a clinical and psychometric evaluation was conducted, including the collection of demographic data and documentation of medical and surgical history using the Cumulative Illness Rating Scale¹⁶ (CIRS). The level of treatment resistance for the depressive episode was assessed using the Maudsley Staging Method^{17,18} (MSM). A comprehensive battery of psychometric scales was administered, including MADRS¹⁹, MGH-ATRQ²⁰ to screen for antidepressant use in the current MDE, MMSE²¹ to evaluate cognitive function. Additionally, a thorough neurological, cardiovascular, and pulmonary examination was performed, and vital signs were measured to rule out any somatic conditions. Following the evaluations, participants were randomized to either the N₂O or placebo group.

2.5 Gas Exposure

Gas exposure was conducted using cylinders containing either a 50% N₂O / 50% O₂ mixture for the N₂O group, or medical air (78% N₂ / 22% O₂) for the placebo group. To ensure participant blinding, the study nurse carefully concealed the gas cylinder behind a screen before participants entered the room. All participants underwent a 1-hour inhalation session. Gas was delivered via high-concentration facial masks to minimize ambient leakage. The gas flow was generally maintained between 6 and 9 L/min, with the nurse adjusting this parameter during the procedure based on the participant's respiratory rate. Vital signs (oximetry, blood pressure, heart rate, and respiratory rate) were continuously monitored, along with behavioral and neurological signs. After exposure, participants received 15 minutes of 100% oxygen to reduce hypoxia risk and were monitored for at least 2 hours. A final medical check was conducted by the supervising physician before discharge.

2.6 Outcome measures

We collected data at baseline, 2 hours, 24 hours, 1 week, and 2 weeks after gas exposure for each participant. Primary outcomes assessed mood changes based on MADRS scores, with lower scores indicating fewer symptoms. Secondary outcomes for treatment efficacy included: 1) Hamilton Depression Rating Scale²² (HDRS), to measure depression severity, 2) Clinical Global Impression Severity²³ (CGI-S), to assess the severity of the patient's illness, 3) Clinical Global Impression Improvement²³ (CGI-I), to assess illness improvement, 4) Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report²⁴ (QIDS-SR), a self-assessment of depression severity, 5) State-Trait Anxiety Inventory, Form Y-A²⁵ (STAI-Y-A), a self-assessment of anxiety symptoms, 6) Visual Analog Scale (VAS), a self-rating of well-being.

Safety outcomes were assessed using: 1) Suicide Ideation Scale²⁶ (SSI), to measure the severity of suicidal ideation 2) Young Mania Rating Scale²⁷ (YMRS) to assess the severity of manic symptoms, 3) Clinician-Administered Dissociative States Scale²⁸ (CADSS), to assess the presence of dissociative symptoms, 4) 4 items of the Brief Psychiatric Rating Scale²⁹ (BPRS) to evaluate the severity of psychotic symptoms. Adverse events were continuously monitored and documented during and immediately after gas exposure.

2.7 Statistical Analysis

Expecting a between group difference of 2.7 points in the MADRS (standard deviation SD = 5), a sample size of 28 participants per group was required to achieve 90% power with a 2-

sided α of .05, accounting for repeated measures (baseline and 4 follow-ups) and assuming a correlation of 0.5³⁰. The recruitment target was increased to 30 participants per group.

The statistical analyses were performed according to a statistical analysis plan available in the Supplement 2.

Baseline characteristics were reported with mean and SD or with median and interquartile range for quantitative variables and with number and percentage for qualitative variables. No statistical comparison was performed on baseline characteristics.

The primary outcome was analyzed according to the intention-to-treat principle, including all randomized the participants with respect to their allocated group. Those who withdrew consent were not included. The analysis of the primary outcome was based on a linear mixed effects regression model, using restricted estimated maximum likelihood method, with fixed effects for the time of measurement (categorical), for the treatment group (N₂O vs placebo), for the interactions between time and group and with a random effect for the subject. This subject random effect allows modelling the correlation between repeated measurements from a same participant. The specific effect of N₂O was modelled with the interaction terms between the groups and the times of measurement. Estimates were reported with a two-sided 95% confident interval and the associated p-value, with a particular attention to the 2 weeks measurement considered as the primary endpoint. In post-hoc analysis, the proportions of responders (the MADRS score at baseline divided by at least 2 at 2 weeks) and of remitters (the MADRS score at 2 weeks equal or lower than 10) were compared between groups using χ^2 test or Fisher's exact test, depending on how the validity conditions were met are not.

Secondary outcomes were analyzed using similar models than for the primary outcome except for the CGI-I scale where the scores were dichotomized in very much better and much better versus minimally better to very much worse. Comparisons between groups at each time of planned measurement were then performed using χ^2 test or Fisher's exact test. The analyses of the secondary outcomes were considered as exploratory, and no adjustments were made for multiple comparisons.

The safety outcomes (YMRS, CADSS and BPRS) were analyzed using models similar to those for the primary outcome. Adverse and serious adverse events were reported with number and percentage.

A *p*-value below 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using R software version 4.1.2 (R core team, 2021, Austria).

3. RESULTS

3.1 Recruitment, Randomization, Participant Flow and Baseline Characteristics

Between November 17, 2021, and December 3, 2024, a total of 60 participants were randomized to receive either nitrous oxide (N₂O, n=30) or medical air (placebo, n=30), as detailed in the CONSORT flow diagram (Figure 1). One participant in the placebo group withdrew consent immediately after randomization, and no post-baseline data were collected for this individual. In the N₂O group, one participant did not receive the treatment due to a newly identified medical contraindication just before gas administration. This participant was assessed at baseline, 1 week and 2 weeks follow-up visits. Another participant in the N₂O group discontinued participation before the 2 weeks assessment due to a worsening of underlying medical condition, deemed unrelated to study treatment. Baseline characteristics were balanced between groups, with no clinically meaningful differences (Table 1).

3.2 Efficacy outcomes

For the primary outcome, the between-group difference in MADRS change favored N₂O at 24 hours (−4.8 points; 95% CI, −7.6 to −1.9; P=.002), 1 week (−6.0; 95% CI, −8.8 to −3.1; P<.001), and 2 weeks (−6.2; 95% CI, −9.1 to −3.4; P<.001), with no significant difference at 2 hours post-inhalation (Figure 2; results from linear mixed models provided in eTable 1 in Supplement 3). At 2 weeks, response occurred in 8 of 29 participants (27.6%) in the N₂O group vs 4 of 29 (13.8%) with placebo, without significant differences, P=0.195; and remission occurred in 4 of 29 (13.8%) vs 3 of 29 (10.3%), respectively, without significant differences, P>0.999.

Regarding secondary outcomes (Figure 3; eTable 2 in Supplement 3), between-group differences at 2 weeks favored N₂O for HDRS (−4.2; 95% CI, −6.6 to −1.9; P<.001), QIDS (−2.8; 95% CI, −5.5 to −0.2; P=.042), STAI-Y-A (−6.7; 95% CI, −13.1 to −0.3; P=.046), and CGI-S (−0.5; 95% CI, −0.9 to −0.1; P=.01); VAS improvement was greater at week 2 in the N₂O group (11.5; 95% CI, 3.5 to 19.5; P=.006). The proportion with marked improvement on CGI-I was higher with N₂O at 1 week only (N₂O group: n=9, 30.0%; control group: n=2, 6.9%, χ^2 test, P=.023) (eTable 3 in Supplement 3).

3.3 Safety outcomes

During follow-up, one serious adverse event occurred, unrelated to study treatment. Non-serious events occurred during inhalation, including anxiety, dizziness, and numbness, were more common with N₂O, but all resolved on the day of inhalation (Table 2).

Dissociative symptoms (CADSS) and suicidality (SSI) did not change significantly in either group, whereas manic symptoms (YMRS) were significantly higher in the N₂O group at 24 hours, 1 week and 2 weeks. Psychotic symptoms (BPRS) were also significantly higher in the N₂O group at 24 hours and week 1 (eTable 4 in Supplement 3).

3.4 Blinding effectiveness

Correct treatment guesses were reported by 11 of 24 participants (46%) in the N₂O group and 17 of 27 (63%) in the placebo group (Table 2).

4. DISCUSSION

We found for the first time that a single one-hour administration of N₂O was safe and provided rapid and sustained antidepressant effects in older adults with TRD. This builds on previous trials in younger adults^{30,31}, indicating that these positive effects can be extended to older adults. This is a crucial development because current options for TRD in late life have limited evidence of efficacy and often come with tolerability issues. For example, ketamine has risks of dissociative³² and cardiovascular³³ effects that may be of particular concern in older adults. Our findings, which were consistent across both clinician- and self-rated questionnaires, represent a significant step toward making N₂O a new, fast-acting antidepressant option that is both effective and well-tolerated for older adults with TRD.

In this study, the antidepressant effect of N₂O was not apparent at 2 hours post-administration but became significant by the following day. This differs from findings in younger adults, where the effect often manifests within a few hours. The low rate of side effects observed in our trial may have contributed to more effective blinding, as fewer than half of the participants correctly guessed their treatment allocation. In contrast, studies in younger adults have reported that over three-quarters of participants correctly identified their treatment arm³⁴. This suggests that older adults may be less likely to identify the effects of N₂O administration compared to their younger counterparts. Furthermore, the delayed onset may reflect the nature of late-life depression, in which symptoms such as changes in appetite and sleep may require an overnight period to show improvement.

We observed a small, but statistically significant, increase in manic and psychotic symptoms in the N₂O group. The maximum mean increase was only 1.3 on the YMRS (out of a maximum score of 60) and 0.5 on the 4-item BPRS (out of a maximum score of 16), from baseline mean scores that were almost zero. Given this small magnitude and the absence of any reported behavioral disturbances, these increases are likely not clinically meaningful. While previous studies in bipolar patients treated with N₂O have not shown a risk of manic conversion³⁵, our findings suggest that manic and psychotic symptoms should be carefully monitored, particularly in older adults.

This trial has several limitations. First, it investigated only a single administration with follow-up limited to 2 weeks; repeated dosing or longer-term outcomes remain unknown. Given the modest rates of response and remission, some patients may require multiple administrations to achieve full benefit. Second, we used medical air as the placebo rather than an active control, which could have affected blinding. Indeed, our findings should be interpreted as applicable to the 50%N₂O/50%O₂ mixture specifically, and we cannot exclude a contribution of elevated

oxygen to the antidepressant effect, as suggested by prior studies of oxygen exposure³⁶. Third, our inclusion definition of treatment-resistant depression required only one prior antidepressant failure, and participants had on average moderate resistance. The efficacy of N₂O in patients with more severe or chronic resistance is uncertain. Finally, our sample was characterized by low levels of cognitive impairment and a relatively modest comorbidity burden, limiting generalizability to frailer populations with greater complexity.

In conclusion, we demonstrated that a one-hour administration of 50%N₂O/50%O₂ has rapid and durable antidepressant effects in older adults with TRD, with a good tolerability profile. While future studies are needed to determine the best strategies for induction and long-term maintenance, our findings represent a significant step forward in treating a serious disorder that urgently requires effective and safe therapies, especially in a population where current options are limited by age-related physiological changes.

CONFLICT OF INTEREST

TD reports holding shares in Synpatys Neuroscience, has served as a consultant for Bristol Myers Squibb and has received personal fees from Janssen and Lundbeck, unrelated to the submitted work.

WEH reports personal fees from Air Liquide, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Eisai, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Lundbeck, Mindforce Game Lab, Novartis, Otsuka, UCB, unrelated to the submitted work.

All other authors declare no competing interests.

FUNDING SOURCES

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health and Prevention (Direction Générale de l'Offre de Soins - DGOS) through the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), grant number PHRCI-17-042, EUDRACT: 2019-004984-31.

DATA SHARING

Anonymized individual participant data will be made available to researchers who provide a methodologically sound proposal for use in achieving the goals of the approved proposal. A prior written agreement must be signed with the University Hospital of Tours and the coordinator of the study.

Table 1: Baseline characteristics in the intervention group (N₂O - Nitrous Oxide) and in the control group

Characteristic	N ₂ O	Control
	n=30	n=30
Age (years)	74.5 (7.4)	70.2 (8.1)
Sexe (female)	20 (66.7%)	21 (70%)
BMI (kg/m ²)	25.6 (4)	28.5 (7.3)
SBP (mmHg), n=59 (30/29) [‡]	135.2 (18.1)	134.7 (19.6)
DBP (mmHg), n=59 (30/29)	74.9 (13.2)	77.6 (12.3)
CIRS	8.7 (4.5)	7.6 (4.9)
Early-Onset Depression	21 (70%)	21 (70%)
Number of previous MDE, n=59 (29/30)	3 [2; 5]	3 [2; 5]
Duration of MDE (weeks)	99.7 (84.8)	116.1 (95.5)
Maudsley Staging Method	8.8 (2.6)	8.4 (2.1)
MMSE	27 (2.5)	27.5 (1.9)
Current medications, n=59 (29/30)		
Antidepressants		
SSRI	11 (37.9%)	10 (33.3%)
SNRI	14 (48.3%)	11 (36.7%)
Tricyclic	1 (3.4%)	3 (10%)
Tetracyclic	8 (27.6%)	10 (33.3%)
Vortioxetine	2 (6.9%)	3 (10%)
Others		
Antiepileptic	4 (13.8%)	9 (30%)
Benzodiazepines	16 (55.2%)	15 (50%)
MADRS	31.6 (5.9)	30.0 (6.9)
HDRS	21.4 (5.7)	20.1 (6.8)
CGI severity	5.3 (0.8)	5.1 (0.9)
QIDS-SR	20.4 (6.5)	19.0 (6.1)
STAI-Y-A	57.9 (11.9)	53.0 (14.1)
VAS	31.4 (15.7)	32.6 (19.6)

For quantitative variables, values are mean and standard deviation or median and interquartile range. For categorical variables, values are number and percentage.

[‡] Numbers per group are indicated when a measurement was missing for at least one participant.

BMI: Body Mass Index; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CGI : Clinical Global Impression; DBP: Diastolic Blood Pressure; SBP: Systolic Blood Pressure; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDE: Major Depressive Episode; QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; VAS: Visual Analogue Scale

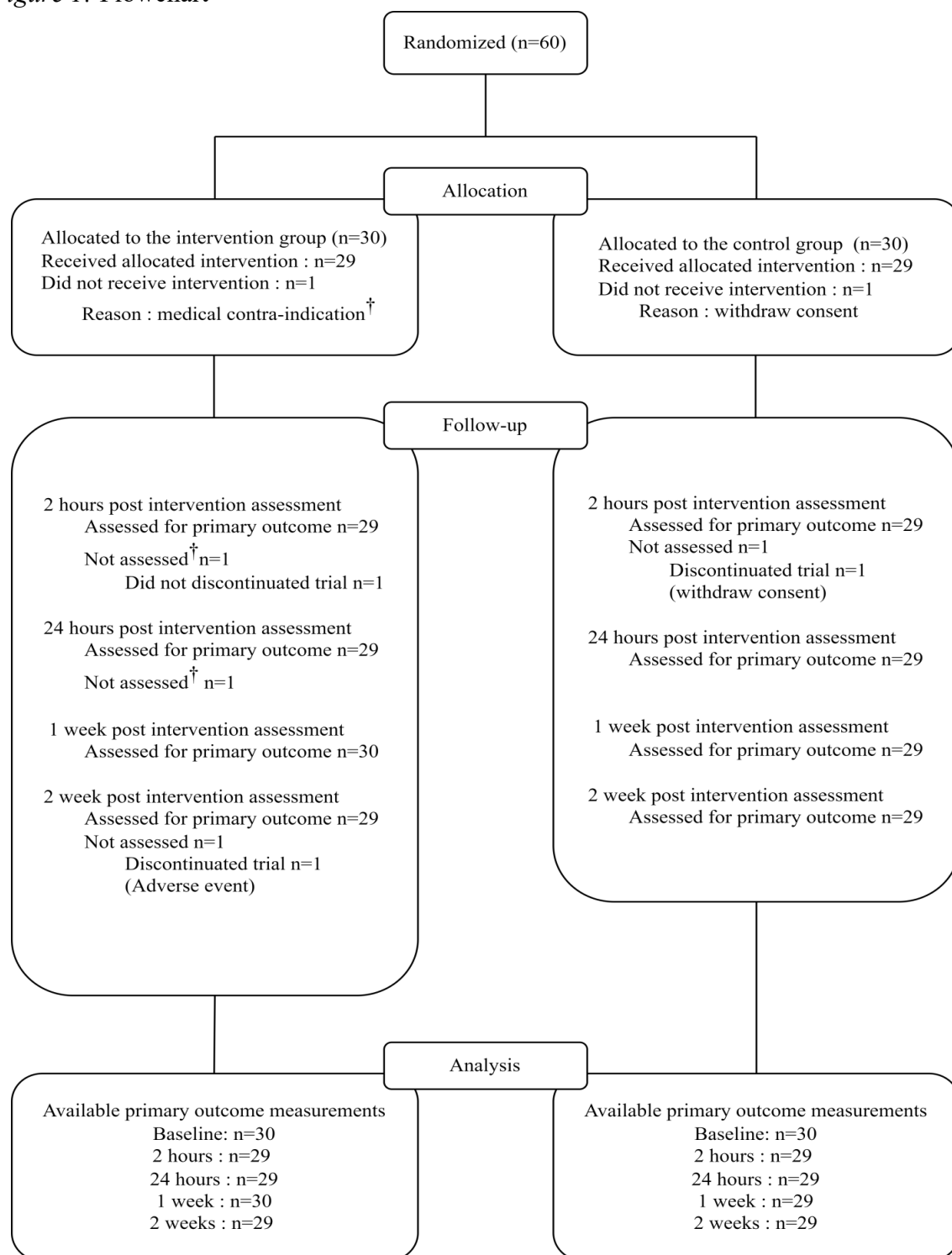
Table 2: Duration and estimated volume of gas exposure, adverse event during gas exposure and blinding check (participants were asked if they guess the treatment they received)

	N₂O	Control
	n=29	n=29
<i>Duration of exposure, min</i>	60.1 (3)	60 (0)
<i>Volume administered, liters</i>	543.8 (47.7)	513.7 (106.6)
<i>Adverse event during exposure</i>		
<i>Anxiety</i>	5 (17.2%)	3 (10.3%)
<i>Numbness</i>	4 (13.8%)	0 (0%)
<i>Dizziness</i>	3 (10.3%)	0 (0%)
<i>Panic attack</i>	2 (6.9%)	0 (0%)
<i>Nausea</i>	1 (3.4%)	1 (3.4%)
<i>Headache</i>	0 (0%)	2 (6.9%)
<i>Others</i>	2 (6.9%)	1 (3.4%)
<i>Adverse event after exposure</i>		
<i>Panic attack</i>	3 (10.3%)	1 (3.4%)
<i>Headache</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Dizziness</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Weakness</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Lightheadedness</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Tinnitus</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Falling</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Difficulty urinating</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Abdominal pain</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Nausea</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Diarrhea</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Constipation</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Blinding check (n=24/n=27)</i>		
<i>Thinks he knows the treatment he has received†</i>		
<i>No</i>	7 (29.2%)	8 (29.6%)
<i>Yes</i>	17 (70.8%)	19 (70.4%)
<i>If yes</i>		
<i>Answers N₂O</i>	11 (64.7%)	2 (10.5%)
<i>Answers medical air</i>	6 (35.3%)	17 (89.5%)

¶ others adverse event during exposure were a hot flash feeling (N₂O group), a need to stop 10 minutes before end of exposure (N₂O group) and a dry mouth feeling (control group)

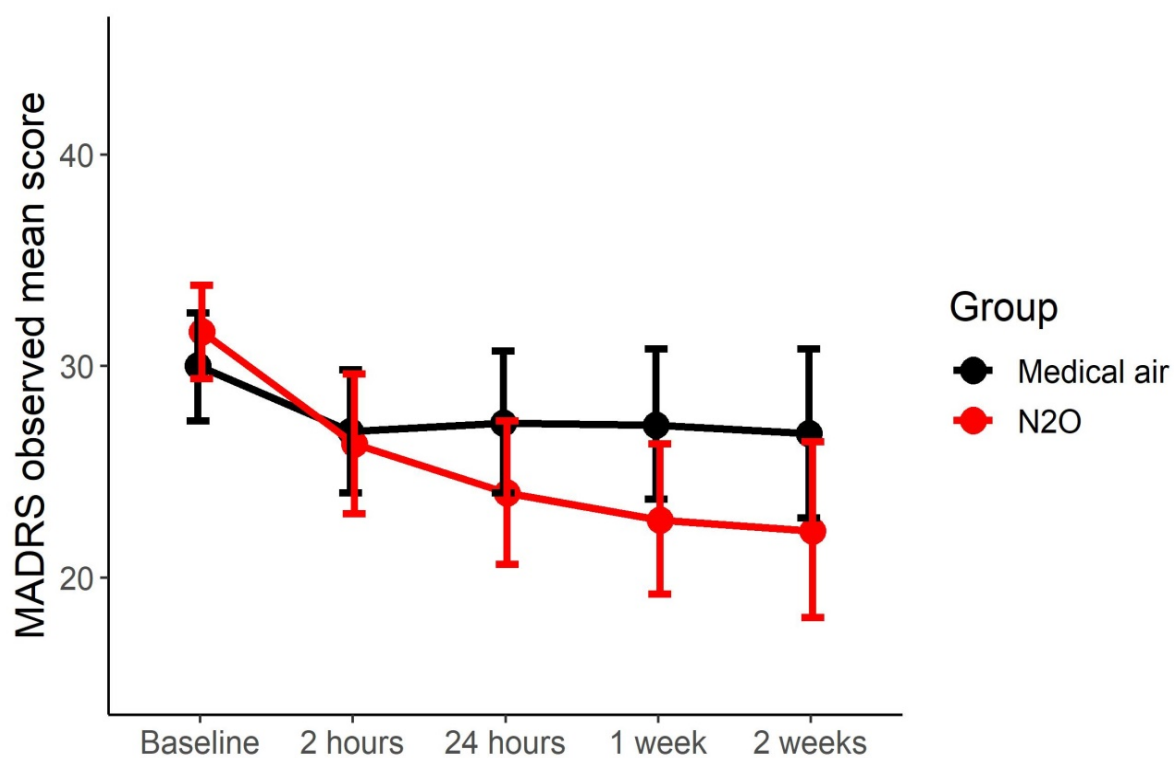
† Participants were asked at the end of the 2-week visit

Figure 1: Flowchart



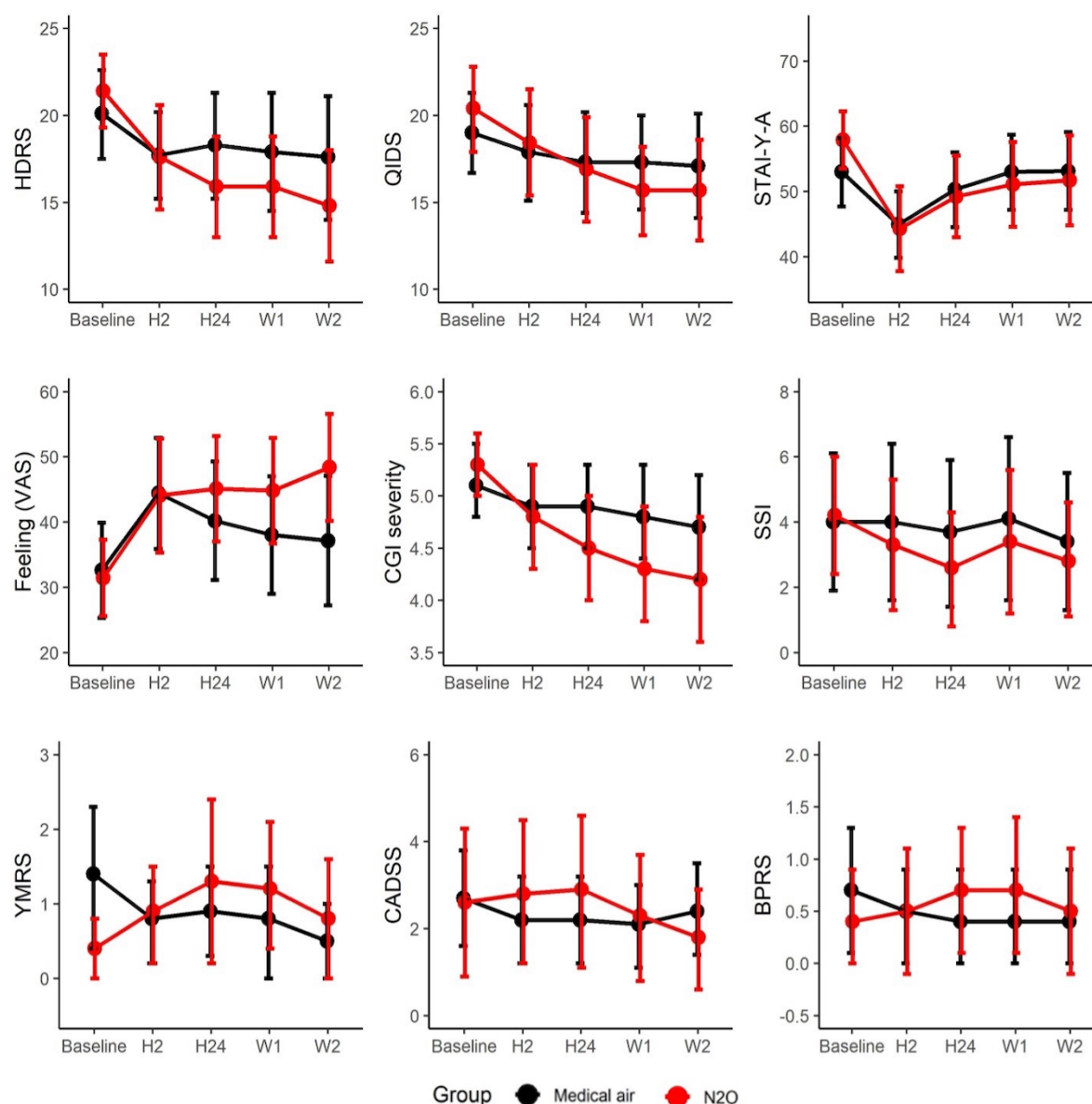
¶ Gas exposure was contra-indicated due to the occurrence of an acute event (panic attack) just before starting gas exposure. The participant was not assessed at 2 hours and at 24 hours but was assessed at 1 week and at 2 weeks.

Figure 2: Longitudinal plot of means of MADRS scores by group



(Medical air corresponding to the control group). Points are observed mean scores of the MADRS (and not estimated from the linear mixed effect model) at each time of planned measurement. Error bars are 95% confident intervals. MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Figure 3: Longitudinal plot of means of the secondary outcomes scores by group



Points are observed mean scores (and not estimated from the linear mixed effect model) at each time of planned measurement. Error bars are 95% confident intervals. From top left to bottom right: HDRS, QIDS, STAI-Y-A, VAS, CGI-S, CGI-I, SSI, YMRS, CADSS, BPRS. HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; VAS: Visual Analogue Scale; CGI-S : Clinical Global Impression – Severity; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; SSI: Suicide Ideation Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale. H2 is for the assessment at 2 hours post exposure, H24 for the assessment at 24 hours post exposure, W1 for 1 week and W2 for 2 weeks post exposure.

6. DISCUSSION

Dans cet essai multicentrique, randomisé, en double insu, une inhalation unique d'un mélange de 50% N₂O / 50 % O₂ a entraîné, chez des sujets âgés présentant une dépression résistante à un traitement, une diminution significative des symptômes dépressifs par rapport au placebo. L'effet antidépresseur du N₂O évalué par la MADRS émerge dès 24 heures et se maintient à 1 et 2 semaines (MADRS à 2 semaines, -6,2 ; IC à 95 % -9,1 to -3,4 ; p<0,001). Les échelles évaluant l'efficacité de l'intervention utilisées dans le cadre des objectifs secondaires (HDRS, QIDS-SR, STAI-Y-A, CGI-S, VAS) confirme ces résultats. Si à 2 semaines, le taux de patients répondeurs et en rémissions évalués par la MADRS sont modestes, ils restent en revanche en faveur du N₂O.

Les événements indésirables ont été globalement bénins et transitoires (anxiété, étourdissement, paresthésies). Il a été observé une augmentation statistiquement significative mais de très faible amplitude du score de manie et des symptômes psychotiques sous N₂O (scores restants sous les seuils pathologiques), sans manifestation clinique, ce qui plaide pour une surveillance accrue plutôt qu'une inquiétude majeure. Les scores de dissociation et d'idéation suicidaire n'ont pas varié de façon significative. L'absence de majoration des idées suicidaires est rassurante comparativement à la levée d'inhibition suicidaire parfois rencontrée à l'instauration d'un antidépresseur. Cet aspect est particulièrement pertinent en gériatrie, où la létalité des passages à l'acte est élevée. Le mode de métabolisme et d'élimination du N₂O est rassurant dans cette population, où il n'a pas été remarqué d'effets secondaires graves ni de problèmes d'interactions avec d'autres traitements.

À titre de comparaison avec un autre modulateur des récepteurs NMDA, l'essai TRANSFORM-3¹⁴⁵ a évalué l'eskétagamine intranasale chez des patients de plus 65 ans présentant une TRD, à raison de deux administrations par semaine pendant 4 semaines. À 28 jours, la diminution du score MADRS n'était pas significativement différente entre le groupe

antidépresseur oral + eskétamine et le groupe antidépresseur oral + placebo (-3,6 points ; IC à 95 % : -7,2 à 0,07 ; p=0,059). À titre indicatif, dans PROTOBRAIN, une inhalation unique de 50 % N₂O/50 % O₂ s'accompagnait d'une baisse moyenne de 6,2 points de la MADRS à 2 semaines.

Dans une étude¹⁹⁰ évaluant une exposition unique de N₂O chez le sujet jeune, seule une amélioration des symptômes dépressifs évalué par la HDRS est retrouvée à 2 heures (-3,10 ; IC à 95 % -5,61 à -0,59 ; p=0,033) et à 24 heures (-3,19 ; IC à 95 % -6,10 à -0,28 ; p=0,033). À 1 semaine et 2 semaines, les différences n'étaient pas significatives (-1,28 ; IC à 95% -4,77 à 2,21 ; p=0,463) et (-0,67 ; IC à 95 % -4,32 à 2,97 ; p=0,711) respectivement. Dans PROTOBRAIN, une amélioration des symptômes dépressifs évalués par la MADRS et la HDRS est retrouvée à partir de 24 heures et persiste jusqu'à 2 semaines. L'absence d'effet à 2 heures chez la personne âgée contraste avec plusieurs essais chez l'adulte jeune, où un bénéfice en quelques heures est décrit. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées : une meilleure mise en insu chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables plus discrets ; ou une latence clinique liée aux domaines symptomatiques du grand âge (sommeil, appétit), susceptibles de s'améliorer après une nuit. De plus, cette cinétique d'efficacité observée pourrait également être compatible avec un mécanisme glutamatergique induit par l'antagonisme NMDA, susceptible d'initier des processus de plasticité cérébrale et de consolidation qui sont dépendants du temps.

Dans l'essai randomisé le plus important réalisé à ce jour chez l'adulte jeune ayant une dépression résistante²⁰⁷, un schéma de quatre expositions hebdomadaires au protoxyde d'azote versus placebo a induit une amélioration des symptômes dépressifs dès le premier jour, avec des taux de rémission significativement plus élevés durant les trois premières semaines dans le groupe N₂O par rapport au groupe placebo. En revanche, l'étude a livré un résultat principal plutôt mitigé : la variation moyenne des symptômes dépressifs évalué par la HDRS sur les 4

semaines n'a pas atteint de différence statistiquement significative ($-1,9$; IC à 95 % $-3,9$ à $0,0$; $p=0,051$). Cette différence de réponse pourrait être expliquée par une plus grande pharmacosensibilité à l'origine d'une meilleure réponse clinique et plus durable chez les personnes âgées. L'utilisation de l'échelle HDRS chez le sujet jeune par rapport à la MADRS dans PROTOBRAIN peut également constituer une cause expliquant la différence de résultats, comme le niveau de sévérité de la dépression initiale plus élevé dans l'étude chez le jeune que dans PROTOBRAIN.

Parce que l'effet antidépresseur puisse en partie reposer sur des mécanismes glutamatergiques de plasticité cérébrale, cette adaptation tend à s'estomper si le stimulus n'est pas renforcé. De là, l'hypothèse d'un schéma d'expositions répétées serait nécessaire pour étudier la stabilisation et l'amplification de l'amélioration clinique. Chez la personne âgée, où les dynamiques de plasticité et de récupération peuvent être plus lentes, des stimulations espacées et régulières pourraient être particulièrement pertinentes. Le N_2O bénéficie également aux personnes âgées, devant l'absence de nécessité d'une observance quotidienne, et sans avoir l'image stigmatisante de l'électroconvulsivothérapie, face à des patients refusant parfois d'avoir des « électrochocs ».

Toutes ces données suggèrent que le N_2O pourrait représenter une option thérapeutique rapide et efficace dans la dépression du sujet âgé, population où les alternatives validées sont moindres et souvent limitées par des problématiques de tolérance.

Outre son caractère innovant dans la TRD du sujet âgé, cet essai présente plusieurs éléments méthodologiques robustes : randomisation multicentrique, double aveugle, analyse en intention de traiter, évaluation via différentes échelles d'auto- et d'hétéroquestionnaires (couvrant l'efficacité et la tolérance), monitoring standardisé pendant et après l'inhalation, et l'évaluation de l'intégrité de l'aveugle (montrant que 28/57 participants (49,1 %) ont

correctement identifié leur allocation, un taux proche de 50 % compatible avec une performance au hasard).

Dans les limites de PROTOBRAIN, on retrouve plusieurs éléments parmi lesquels l'exposition unique au N₂O et un suivi uniquement jusqu'à deux semaines. Cela constitue un frein majeur dans l'étude de la durabilité de l'effet du protoxyde d'azote au-delà de 14 jours et de l'efficacité d'une exposition répétée. Il existe également un biais avec l'utilisation d'air médical (et non un placebo actif) pouvant influencer l'insu. Il en est de même pour la contribution de l'oxygène à 50 % dont l'effet ne peut être totalement exclu, dans la mesure où il est démontré qu'une exposition répétée d'oxygène améliore modérément les symptômes dépressifs²⁰⁸, de sorte que les conclusions s'appliquent strictement au mélange 50 % N₂O / 50 % O₂ et non au N₂O seul. Un essai évaluant le protoxyde d'azote comparé à de l'air médical enrichi à 50 % d'O₂, ou en le comparant aux recommandations actuelles affinerait les résultats. En retenant au minimum un seul échec d'antidépresseur, l'étude a surtout inclus des cas de résistance modérée ; l'applicabilité aux formes plus sévères de TRD demeure ainsi incertaine. Enfin, la population incluse dans l'étude était relativement homogène, puisque les patients avec des troubles cognitifs ou certaines comorbidités psychiatriques étaient exclues. Ils présentaient également des comorbidités somatiques relativement modestes. Ceci limite la généralisation aux populations plus fragiles ou institutionnalisées.

En dépit des forces de cette étude, ses limites ne permettent pas de conclure définitivement sur l'utilisation du protoxyde d'azote chez les personnes âgées dans la population générale. Afin de compléter ces données préliminaires et dans l'objectif d'améliorer la compréhension du fonctionnement du protoxyde d'azote, de son efficacité et de sa tolérance, d'autres études sont nécessaires et sont en cours d'élaboration. L'étude PROTO-MOUSE, dans

l'unité iBrain de l'INSERM à Tours, vise à évaluer et à déterminer les mécanismes à l'origine des effets antidépresseurs dans des modèles de souris. L'étude PROTO-EHPAD vise à évaluer l'efficacité et la sécurité à deux mois d'une exposition par semaine pendant trois semaines au protoxyde d'azote chez les personnes de plus de 60 ans vivant en EHPAD, ayant un épisode dépressif résistant à un traitement antidépresseur, et ayant des troubles cognitifs modérés à sévères. Une autre étude, NITRO-DEP, est en cours d'élaboration, visant également à évaluer l'efficacité et la tolérance à 6 mois, d'une exposition à une séance de protoxyde d'azote par semaine pendant trois semaines, et d'une séance de rattrapage, chez des adultes âgés de 18 à 90 ans, ayant une dépression n'ayant pas répondu à une ligne de traitement bien conduit, comparativement aux recommandations existantes dans la dépression, associée à un placebo. L'étude PROTO-DUREE vise spécifiquement à étudier la durée d'efficacité du N₂O dans la dépression avec un suivi sur 1 an.

Ces études permettront d'explorer l'efficacité clinique d'expositions multiples au protoxyde d'azote, sur du plus long terme, chez la personne âgée avec des troubles cognitifs et chez l'adulte plus jeune présentant une dépression n'ayant pas répondu à un antidépresseur. Ceci proposerait donc de positionner le traitement par N₂O plus précocement dans l'algorithme thérapeutique de la dépression, sans attendre le stade de résistance. Cela pourrait permettre de limiter les conséquences associées à une dépression résistante (dégradation clinique, risque de complication somatique, de suicide, un surcoût médico-économique).

Au vu de toutes ces données, on pourrait aisément penser que le N₂O trouverait une place concrète à moyen terme dans l'indication de la dépression. Il serait également nécessaire d'étudier sa place exacte dans l'algorithme thérapeutique, dans le but qu'il puisse intervenir rapidement afin d'éviter toute chronicisation ou majoration de la maladie. Bien qu'on ne puisse pas strictement conclure sur son efficacité dans la dépression résistante, il pourrait en tout cas

en limiter l'incidence. De plus, à l'image de ce qui se fait dans l'eskétamine, il faudrait étudier le pouvoir antidépresseur du N₂O seul et non en *add-on* d'un antidépresseur. Cela pourrait permettre d'améliorer la compréhension du fonctionnement des mécanismes du N₂O dans la dépression. Bien que non établie, l'hypothèse d'une augmentation transitoire de la perméabilité de la BHE sous N₂O pourrait faciliter la pénétration cérébrale de l'antidépresseur et en potentialiser l'effet. Dans ces conditions, on pourrait envisager le N₂O comme un traitement optimisant le traitement de fond ; cela justifierait une étude supplémentaire pour évaluer l'efficacité d'associations d'antidépresseurs en particulier avec le N₂O. Il serait également pertinent d'étudier d'autres thérapies innovantes en association avec le N₂O telles que la rTMS ou les ECT, afin de potentialiser les mécanismes de plasticité cérébrale.

Le fonctionnement exact du protoxyde d'azote n'est pas bien connu, bien qu'il soit un gaz utilisé depuis plus de 200 ans. L'amélioration de la compréhension des mécanismes pharmacologiques sous-jacents du protoxyde d'azote pourrait permettre d'extrapoler son usage dans d'autres maladies psychiatriques. Son utilisation dans les idées suicidaires ou dans le stress post-traumatique est en cours d'évaluation à Tours avec les études PROTORISC et POTESTA respectivement. Devant la baisse des ruminations anxieuses en inhibant le DMN, on pourrait aisément imaginer un protocole dans les troubles anxieux, ou particulièrement dans les TOC dans le cadre d'une thérapie assistée par le protoxyde d'azote, en favorisant la plasticité cérébrale. Il serait également pertinent d'évaluer l'efficacité du N₂O dans diverses pathologies psychiatriques mais surtout la sécurité quant au risque de développer une addiction en cas de comorbidités addictologiques préexistantes. Il serait aussi utile d'évaluer l'efficacité du N₂O dans les dépressions bipolaires, de s'assurer de l'absence de virage maniaque secondaire et d'établir un protocole adéquat (durée d'exposition plus courte en cas de dépression bipolaire ? concentration différente ?).

Le protoxyde d'azote est fréquemment utilisé en soins courants, et a également la possibilité d'être administré à domicile devant l'absence d'utilisation exclusivement hospitalière. La faisabilité d'utilisation du protoxyde d'azote au quotidien en psychiatrie reste incertaine, bien qu'il n'y ait pas eu, dans PROTOBRAIN, de complication ni de difficulté sur le plan pratique. Il en est de même concernant l'impact médico-économique qui reste à étudier, en prenant en compte le coût humain et technique de l'administration. À titre d'information, une bouteille de 15L de MEOPA au CHU de Tours en 2025 coûte 102€ TTC, permettant en moyenne 10 heures d'exposition avec un débit à 7,5L/minute (débit moyen dans PROTOBRAIN), soit un coût net de 10€ de MEOPA par session. Dans le *tableau 5*, sont résumés les avantages et inconvénients du protoxyde d'azote par rapport aux traitements actuels.

Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients du protoxyde d'azote par rapport aux traitements actuels.

	<u>Avantages du N₂O</u>	<u>Inconvénients du N₂O</u>
<u>Eskétamine / Kétamine</u>	Logistique simple, moins cardiotoxique, élimination pulmonaire (faible impact hépato-rénal), supervision brève, moins dissociant	Moins de données en psychiatrie, effet parfois moins précoce que la kétamine/eskétamine, pas de recommandation en psychiatrie pour le N ₂ O
<u>ECT</u>	Non invasif, pas d'anesthésie générale, moindre impact mnésique, moins stigmatisant	Puissance antidépressive inférieure aux séries d'ECT dans la dépression résistante
<u>TMS / tDCS</u>	Effet rapide (24–48 h) possible ; logistique en séances courtes ; synergie plausible. Absence de recommandation. Important coût des machines de neurostimulation	Moins de données robustes ; taille d'effet modeste
<u>Traitements oraux</u>	Effet rapide du N ₂ O qui serait complémentaire des antidépresseurs oraux, limitant la nécessité d'ajouter des traitements	Ne remplace pas un traitement de fond

N₂O : Protoxyde d'azote ; ECT : Électroconvulsivothérapie ; TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne ; tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct

7. **CONCLUSION**

Chez les personnes âgées avec une TRD, une inhalation unique de 50 % N₂O / 50 % O₂ entraîne une amélioration rapide et cliniquement pertinente des symptômes dépressifs, avec un profil de tolérance favorable et des effets indésirables mineurs. Ces résultats, obtenus dans un cadre méthodologiquement rigoureux, soutiennent la poursuite du développement du N₂O, tout en appelant à des essais de plus grande envergure, contrôlés activement, intégrant des expositions répétées et une évaluation de la sécurité à long terme et de la mise en œuvre en conditions réelles.

8. ANNEXES

Tableau 1 : Critères de résistance d'une dépression selon différents organismes, adapté et traduit de l'étude de McIntyre RS. et al, 2023¹²¹.

	FDA	EMA	Thase & Rush	Maudsley Model	GSRD	DM-TRD	MGH-S
Nombre d'échec thérapeutique requis	2	2	1	1	2	1	1
Opérationnalisation de l'échec thérapeutique	–	–	–	–	+	–	–
Précision que les antidépresseurs doivent être de classes différentes	–	–	+	–	+	–	–
Durée minimale requise des traitements échoués	+	+	+	+	+	+	+
Hierarchisation de l'efficacité des antidépresseurs	–	+	+	–	–	–	–
Inclusion de l'échec des psychothérapies	–	–	–	–	–	+	–
Inclusion de l'échec des ECT	–	–	+	+	–	+	+
Inclusion de l'échec des stratégies d'augmentation ou de combinaison	–	–	–	+	–	+	+
Inclusion d'un seuil de sévérité initiale	–	–	–	+	+	+	–
Inclusion de la durée de l'épisode actuel	–	–	–	+	+	+	–

FDA=US Food and Drug Administration, EMA= European Medicines Agency, GSRD=European Group for the Study of Resistant Depression, DM-TRD=Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression, MGH-S=Massachusetts General Hospital Staging, ECT=Electroconvulsivothérapie

Tableau 2 : Traitements actuels de la TRD et leurs principales limites

Traitements actuels de la TRD	Limites
Antidépresseurs	Risques de iatrogénies en cas de majoration de dose et/ou de cumul de traitements (SIADH, charge anticholinergique/confusion, allongement du QT, interaction des cytochromes, syndrome sérotoninergique...).
Thymorégulateurs (antipsychotiques, lithium, antiépileptiques)	Risque de sédation, syndrome extrapyramidal, chute, insuffisance rénale et réaction allergique
Eskétamine et kétamine	Risque d'hypertension, non recommandé en France chez les plus de 65 ans
ECT	Contrainte liée à l'anesthésie générale, troubles mnésiques, arythmies
TMS (HF ou LF-rTMS, deep TMS et iTBS)	Manque de niveau de preuve
tES (tDCS, tACS, tRNS)	Manque de niveau de preuve

SIADH=Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique ; ECT=Électroconvulsivothérapie ; TMS=Stimulation magnétique transcrânienne ; HF ou LF-rTMS=Stimulation magnétique transcrânienne répétitive haute fréquence ou basse fréquence ; iTBS=intermittent theta burst stimulation ; tES=stimulation électrique transcrânienne ; tDCS=stimulation transcrânienne à courant direct ; tACS=stimulation transcrânienne par courant alternatif ; tRNS=stimulation transcrânienne par bruit aléatoire

Tableau 3 : Avantages du protoxyde d'azote face aux limites actuelles de l'échec thérapeutique

Facteur de résistance de la dépression du sujet âgé	Avantage du N₂O
Pharmacorésistance accrue	Mécanisme d'action non monoaminergique (voie glutamatergique) et effet antidépresseur rapide à court terme
Inobservance liée aux traitements quotidiens	Administration ponctuelle et supervisée par un professionnel, réduisant la charge d'observance et le risque d'erreurs
Sensibilité accrue aux psychotropes et tolérance réduite	Exposition brève en milieu hospitalier ; profil de sécurité bien établi en anesthésie/analgésie, généralement bien toléré chez des sujets âgés fragiles
Polymédication et risque d'interactions	Interactions médicamenteuses minimales ; pas de nécessité d'ajouter un traitement quotidien supplémentaire.
Modifications PK/PD liées à l'âge limitant l'escalade posologique	Pas d'escalade de dose : protocole d'inhalation courte, évitant l'accumulation et la variabilité d'exposition.
Comorbidités somatiques fréquentes	Élimination principalement pulmonaire, indépendante du métabolisme hépatique et de la fonction rénale, permettant l'usage même en cas d'insuffisance d'organe.

N₂O=Protoxyde d'azote ; PK/PD=Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

Tableau 4 : mécanismes physiopathologiques de l'EDC et réponses potentielles au protoxyde d'azote

Physiopathologie de la dépression	Mécanisme d'action de N₂O
Dysrégulation glutamatergique → diminution de la plasticité cérébrale	Antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA entraînant une restauration de la plasticité cérébrale + Augmentation du BDNF dans le modèle animal.
Atteinte du système opioïdérique (↓ tonus des récepteurs μ-opioïdes)	Modulation/agonise des MOR
Hyperactivité du DMN	Inhibition/désengagement fonctionnel du DMN via modulation du sgACC et du précuneus
Atteinte cérébro-vasculaire, notamment chez la personne âgée	Effets vasodilatateurs → augmentation du CBF et BTP

N₂O=Protoxyde d'azote ; NMDA=N-Methyl-D-Aspartate ; MOR=Récepteurs μ aux opiacés ; BDNF=Brain-Derived Neurotrophic Factor ; DMN=Réseau du mode par défaut ; sgACC=Cortex Cingulaire Antérieur Sous Génual ; CBF=Débit sanguin cérébral ; BTP=Pulsatilité tissulaire cérébrale

Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients du protoxyde d'azote par rapport aux traitements actuels.

	<u>Avantages du N₂O</u>	<u>Inconvénients du N₂O</u>
<u>Eskétamine / Kétamine</u>	Logistique simple, moins cardiotoxique, élimination pulmonaire (faible impact hépato-rénal), supervision brève, moins dissociant	Moins de données en psychiatrie, effet parfois moins précoce que la kétamine/eskétamine, pas de recommandation en psychiatrie pour le N ₂ O
<u>ECT</u>	Non invasif, pas d'anesthésie générale, moindre impact mnésique, moins stigmatisant	Puissance antidépressive inférieure aux séries d'ECT dans la dépression résistante
<u>TMS / tDCS</u>	Effet rapide (24–48 h) possible ; logistique en séances courtes ; synergie plausible. Absence de recommandation. Important coût des machines de neurostimulation	Moins de données robustes ; taille d'effet modeste
<u>Traitements oraux</u>	Effet rapide du N ₂ O qui serait complémentaire des antidépresseurs oraux, limitant la nécessité d'ajouter des traitements	Ne remplace pas un traitement de fond

N₂O : Protoxyde d'azote ; ECT : Électroconvulsivothérapie ; TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne ; tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct

ANNEXES DE L'ÉTUDE PROTOBRAIN

Table 1. Baseline characteristics in the intervention group (N₂O - Nitrous Oxide) and in the control group

Characteristic	N ₂ O	Control
	n=30	n=30
<i>Age (years)</i>	74.5 (7.4)	70.2 (8.1)
<i>Sexe (female)</i>	20 (66.7%)	21 (70%)
<i>BMI (kg/m²)</i>	25.6 (4)	28.5 (7.3)
<i>SBP (mmHg), n=59 (30/29)[‡]</i>	135.2 (18.1)	134.7 (19.6)
<i>DBP (mmHg), n=59 (30/29)</i>	74.9 (13.2)	77.6 (12.3)
<i>CIRS</i>	8.7 (4.5)	7.6 (4.9)
<i>Early-Onset Depression</i>	21 (70%)	21 (70%)
<i>Number of previous MDE, n=59 (29/30)</i>	3 [2; 5]	3 [2; 5]
<i>Duration of MDE (weeks)</i>	99.7 (84.8)	116.1 (95.5)
<i>Maudsley Staging Method</i>	8.8 (2.6)	8.4 (2.1)
<i>MMSE</i>	27 (2.5)	27.5 (1.9)
<i>Current medications, n=59 (29/30)</i>		
<i>Antidepressants</i>		
<i>SSRI</i>	11 (37.9%)	10 (33.3%)
<i>SNRI</i>	14 (48.3%)	11 (36.7%)
<i>Tricyclic</i>	1 (3.4%)	3 (10%)
<i>Tetracyclic</i>	8 (27.6%)	10 (33.3%)
<i>Vortioxetine</i>	2 (6.9%)	3 (10%)
<i>Others</i>		
<i>Antiepileptic</i>	4 (13.8%)	9 (30%)
<i>Benzodiazepines</i>	16 (55.2%)	15 (50%)
<i>MADRS</i>	31.6 (5.9)	30.0 (6.9)
<i>HDRS</i>	21.4 (5.7)	20.1 (6.8)
<i>CGI severity</i>	5.3 (0.8)	5.1 (0.9)
<i>QIDS-SR</i>	20.4 (6.5)	19.0 (6.1)
<i>STAI-Y-A</i>	57.9 (11.9)	53.0 (14.1)
<i>VAS</i>	31.4 (15.7)	32.6 (19.6)

For quantitative variables, values are mean and standard deviation or median and interquartile range. For categorical variables, values are number and percentage.

[‡] Numbers per group are indicated when a measurement was missing for at least one participant.

BMI: Body Mass Index; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CGI : Clinical Global Impression; DBP: Diastolic Blood Pressure; SBP: Systolic Blood Pressure; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDE: Major Depressive Episode; QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; VAS: Visual Analogue Scale

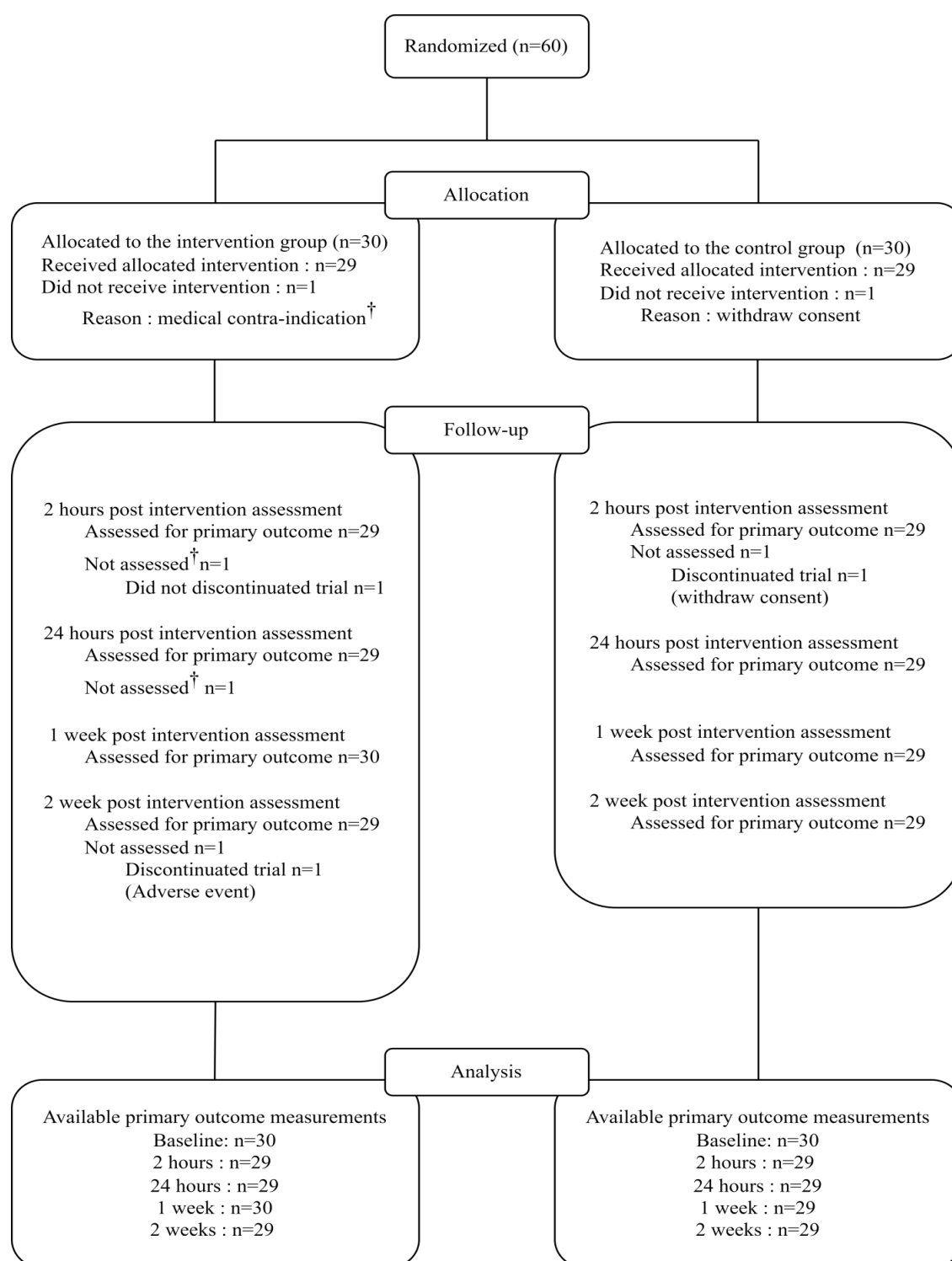
Table 2. Duration and estimated volume of gas exposure, adverse event during gas exposure and blinding check (participants were asked if they guess the treatment they received)

	N₂O	Control
	n=29	n=29
<i>Duration of exposure, min</i>	60.1 (3)	60 (0)
<i>Volume administered, liters</i>	543.8 (47.7)	513.7 (106.6)
<i>Adverse event during exposure</i>		
<i>Anxiety</i>	5 (17.2%)	3 (10.3%)
<i>Numbness</i>	4 (13.8%)	0 (0%)
<i>Dizziness</i>	3 (10.3%)	0 (0%)
<i>Panic attack</i>	2 (6.9%)	0 (0%)
<i>Nausea</i>	1 (3.4%)	1 (3.4%)
<i>Headache</i>	0 (0%)	2 (6.9%)
<i>Others</i>	2 (6.9%)	1 (3.4%)
<i>Adverse event after exposure</i>		
<i>Panic attack</i>	3 (10.3%)	1 (3.4%)
<i>Headache</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Dizziness</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Weakness</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Lightheadedness</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Tinnitus</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Falling</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Difficulty urinating</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Abdominal pain</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Nausea</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Diarrhea</i>	0 (0%)	1 (3.4%)
<i>Constipation</i>	1 (3.4%)	0 (0%)
<i>Blinding check (n=24/n=27)</i>		
<i>Thinks he knows the treatment he has received†</i>		
<i>No</i>	7 (29.2%)	8 (29.6%)
<i>Yes</i>	17 (70.8%)	19 (70.4%)
<i>If yes</i>		
<i>Answers N₂O</i>	11 (64.7%)	2 (10.5%)
<i>Answers medical air</i>	6 (35.3%)	17 (89.5%)

¶ others adverse event during exposure were a hot flash feeling (N₂O group), a need to stop 10 minutes before end of exposure (N₂O group) and a dry mouth feeling (control group)

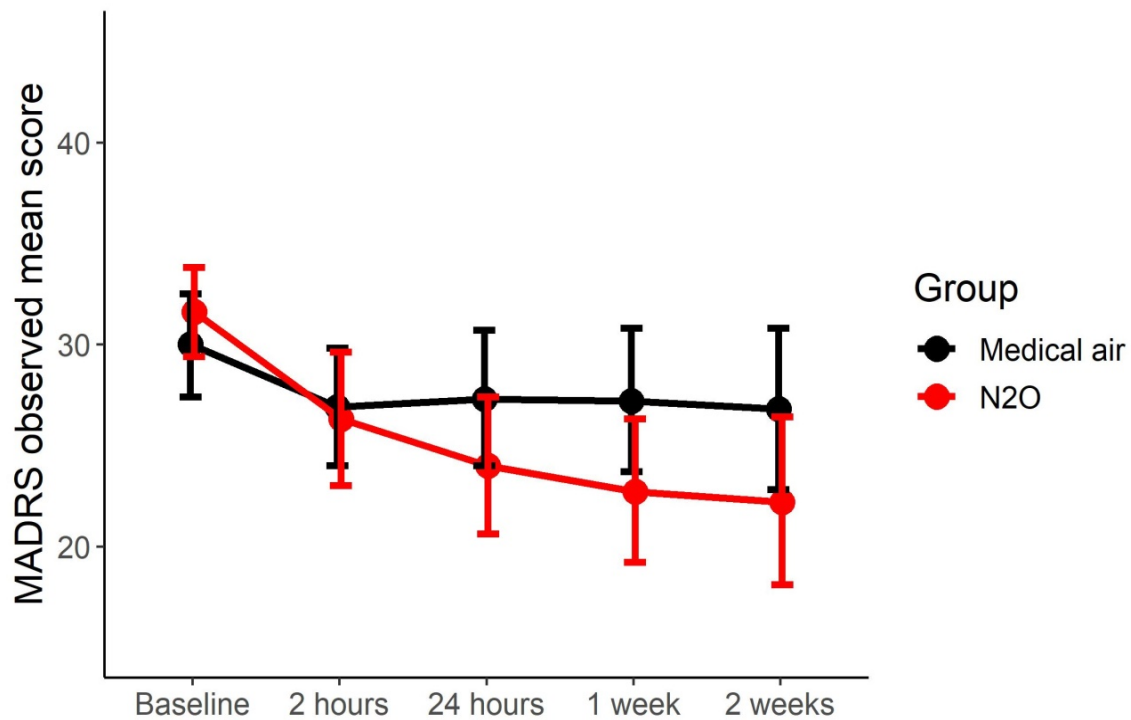
† Participants were asked at the end of the 2-week visit

Figure 1. Flowchart



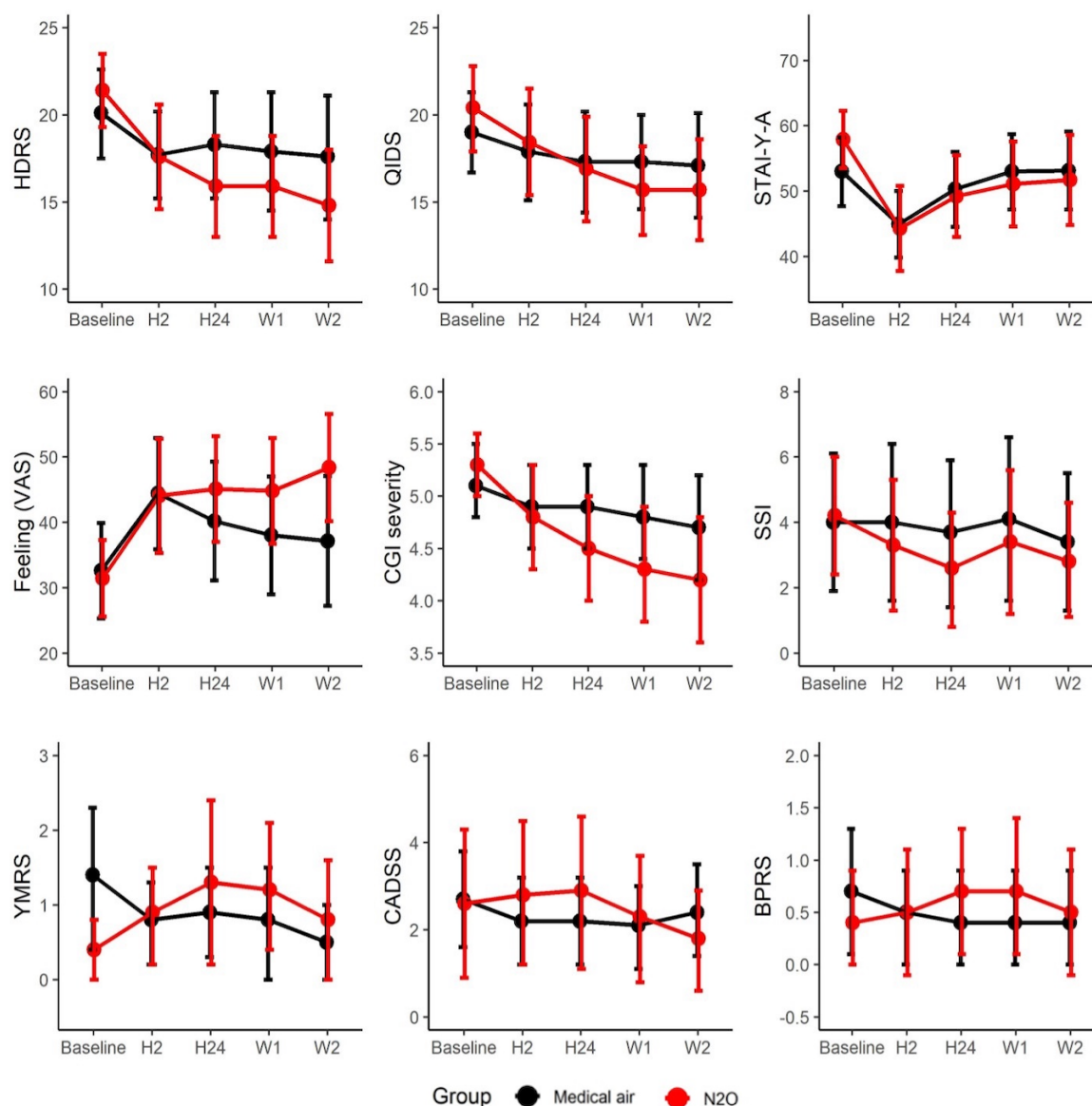
Gas exposure was contra-indicated due to the occurrence of an acute event (panic attack) just before starting gas exposure. The participant was not assessed at 2 hours and at 24 hours but was assessed at 1 week and at 2 weeks.

Figure 2. Longitudinal plot of means of MADRS scores by group



(Medical air corresponding to the control group). Points are observed mean scores of the MADRS (and not estimated from the linear mixed effect model) at each time of planned measurement. Error bars are 95% confident intervals. MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Figure 3. Longitudinal plot of means of the secondary outcomes scores by group.



Points are observed mean scores (and not estimated from the linear mixed effect model) at each time of planned measurement. Error bars are 95% confident intervals. From top left to bottom right: HDRS, QIDS, STAI-Y-A, VAS, CGI-S, CGI-I, SSI, YMRS, CADSS, BPRS. HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; VAS: Visual Analogue Scale; CGI-S : Clinical Global Impression – Severity; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; SSI: Suicide Ideation Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale. H2 is for the assessment at 2 hours post exposure, H24 for the assessment at 24 hours post exposure, W1 for 1 week and W2 for 2 weeks post exposure.

eTable 1. Results of the analysis of the primary outcome.

Effect	Estimate	95% CI	p-value
<i>Intercept</i>	30.0	[26.8; 33.1]	<0.001
<i>Time effects</i>			
2 hours	-3.3	[-5.3; -1.2]	0.002
24 hours	-2.8	[-4.9; -0.8]	0.007
1 week	-2.9	[-5; -0.9]	0.005
2 weeks	-3.4	[-5.4; -1.3]	0.002
<i>Group effect, N₂O</i>	1.7	[-2.8; 6.1]	0.466
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	-2.1	[-5; 0.8]	0.157
24 hours × N ₂ O	-4.8	[-7.6; -1.9]	0.002
1 week × N ₂ O	-6.0	[-8.8; -3.1]	<0.001
2 weeks × N ₂ O	-6.2	[-9.1; -3.4]	<0.001

Values are estimates of the fixed effects from a linear regression mixed effect model. Time effects model the effect, over the 2 weeks of follow up, of medical air exposure on the depressive symptoms measured with the MADRS scale. Time × group interactions model the additional effect of the N₂O exposure on depressive symptoms. Time × group interaction effect at week 2 was considered as the primary outcome.

eTable 2. Results of the analysis of the secondary outcomes.

Effect	Estimate	95% CI	p-value
<i>Depressive symptoms (Hamilton depressive rating scale)</i>			
<i>Intercept</i>	20.1	[17.3; 22.8]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	-2.3	[-4; -0.6]	0.008
24 hours	-1.8	[-3.4; -0.1]	0.042
1 week	-2.1	[-3.8; -0.5]	0.014
2 weeks	-2.5	[-4.2; -0.8]	0.004
<i>Group effect, N₂O</i>	1.3	[-2.5; 5.2]	0.504
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	-1.4	[-3.8; 1]	0.252
24 hours × N ₂ O	-3.6	[-6; -1.3]	0.003
1 week × N ₂ O	-3.4	[-5.7; -1]	0.006
2 weeks × N ₂ O	-4.2	[-6.6; -1.9]	<0.001
<i>Depressive symptoms (Quick Inventory Depressive Symptoms)</i>			
<i>Intercept</i>	19	[16.4; 21.6]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	-1.2	[-3.1; 0.6]	0.205
24 hours	-1.8	[-3.7; 0.1]	0.067
1 week	-1.4	[-3.3; 0.5]	0.16
2 weeks	-2	[-3.9; -0.1]	0.042
<i>Group effect, N₂O</i>	1.4	[-2.3; 5]	0.467
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	-0.8	[-3.5; 1.9]	0.556
24 hours × N ₂ O	-1.8	[-4.5; 0.9]	0.19
1 week × N ₂ O	-3.3	[-6; -0.6]	0.017
2 weeks × N ₂ O	-2.8	[-5.5; -0.2]	0.042
<i>Anxiety (State Trait Anxiety Inventory)</i>			
<i>Intercept</i>	53	[47.5; 58.4]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	-8	[-12.5; -3.5]	0.001
24 hours	-2.6	[-7.1; 1.9]	0.264
1 week	0.2	[-4.4; 4.8]	0.939
2 weeks	0.5	[-4.1; 5]	0.847
<i>Group effect, N₂O</i>	4.9	[-2.8; 12.6]	0.216
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	-5.3	[-11.7; 1]	0.107
24 hours × N ₂ O	-5.8	[-12.2; 0.6]	0.079

<i>1 week × N₂O</i>	-7.5	[-13.9; -1.1]	0.025
<i>2 weeks × N₂O</i>	-6.7	[-13.1; -0.3]	0.046
<i>Feeling (Visual Analogue Scale)</i>			
<i>Intercept</i>	32.6	[24.8; 40.4]	<0.001
<i>Time effect</i>			
<i>2 hours</i>	12.3	[6.6; 18]	<0.001
<i>24 hours</i>	8	[2.3; 13.7]	0.007
<i>1 week</i>	5.9	[0.2; 11.6]	0.046
<i>2 weeks</i>	5	[-0.7; 10.7]	0.09
<i>Group effect, N₂O</i>	-1.1	[-12.2; 9.9]	0.842
<i>Time × group interactions</i>			
<i>2 hours × N₂O</i>	0.3	[-7.7; 8.4]	0.94
<i>24 hours × N₂O</i>	5.6	[-2.5; 13.6]	0.18
<i>1 week × N₂O</i>	7.4	[-0.6; 15.4]	0.074
<i>2 weeks × N₂O</i>	11.5	[3.5; 19.5]	0.006
<i>Clinical Impression (Clinical Global Impression scale - severity)</i>			
<i>Intercept</i>	5.1	[4.7; 5.6]	<0.001
<i>Time effect</i>			
<i>2 hours</i>	-0.3	[-0.6; 0]	0.064
<i>24 hours</i>	-0.2	[-0.5; 0]	0.105
<i>1 week</i>	-0.3	[-0.6; 0]	0.037
<i>2 weeks</i>	-0.4	[-0.7; -0.2]	0.003
<i>Group effect, N₂O</i>	0.1	[-0.5; 0.7]	0.671
<i>Time × group interactions</i>			
<i>2 hours × N₂O</i>	-0.2	[-0.6; 0.2]	0.345
<i>24 hours × N₂O</i>	-0.5	[-0.9; -0.1]	0.016
<i>1 week × N₂O</i>	-0.6	[-1; -0.2]	0.003
<i>2 weeks × N₂O</i>	-0.5	[-0.9; -0.1]	0.01

Values are estimates of the fixed effects from linear regression mixed effect models.

eTable 3. Results of the analysis of the scales used for the assessment of psychiatric adverse events. Values are estimates of the fixed effects from linear regression mixed effect models.

Effect	Estimate	95% CI	p-value
<i>Risk of suicide (Scale for Suicidal Ideation)</i>			
<i>Intercept</i>	4	[2; 6]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	0	[-1.2; 1.1]	0.952
24 hours	-0.3	[-1.4; 0.8]	0.591
1 week	0.1	[-1; 1.2]	0.858
2 weeks	-0.6	[-1.7; 0.5]	0.284
<i>Group effect, N₂O</i>	0.2	[-2.6; 3]	0.889
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	-0.8	[-2.3; 0.8]	0.352
24 hours × N ₂ O	-1.2	[-2.8; 0.3]	0.129
1 week × N ₂ O	-0.8	[-2.4; 0.7]	0.31
2 weeks × N ₂ O	-0.9	[-2.4; 0.7]	0.289
<i>Mania (Young Mania Rating Scale)</i>			
<i>Intercept</i>	1.4	[0.6; 2.1]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	-0.4	[-1.1; 0.2]	0.213
24 hours	-0.3	[-1; 0.4]	0.395
1 week	-0.4	[-1.1; 0.2]	0.213
2 weeks	-0.7	[-1.4; 0]	0.042
<i>Group effect, N₂O</i>	-1	[-2; 0.1]	0.072
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	0.9	[-0.1; 1.8]	0.073
24 hours × N ₂ O	1.2	[0.2; 2.1]	0.019
1 week × N ₂ O	1.3	[0.3; 2.2]	0.01
2 weeks × N ₂ O	1	[0.1; 2]	0.035
<i>Dissociative states (Clinician-Administered Dissociative States Scale)</i>			
<i>Intercept</i>	2.7	[1.5; 4]	<0.001
<i>Time effect</i>			
2 hours	-0.5	[-1.2; 0.2]	0.202
24 hours	-0.6	[-1.3; 0.2]	0.145
1 week	-0.7	[-1.4; 0.1]	0.084
2 weeks	-0.3	[-1; 0.4]	0.411
<i>Group effect, N₂O</i>	-0.1	[-1.9; 1.6]	0.892
<i>Time × group interactions</i>			
2 hours × N ₂ O	0.7	[-0.3; 1.7]	0.188
24 hours × N ₂ O	0.8	[-0.2; 1.8]	0.131
1 week × N ₂ O	0.3	[-0.7; 1.3]	0.543
2 weeks × N ₂ O	-0.5	[-1.5; 0.6]	0.386
<i>Psychotic disorders (Brief Psychiatric Rating Scale)</i>			
<i>Intercept</i>	0.7	[0.2; 1.2]	0.012
<i>Time effect</i>			
2 hours	-0.2	[-0.5; 0]	0.115

<i>24 hours</i>	-0.3	[-0.5; 0]	0.036
<i>1 week</i>	-0.2	[-0.5; 0]	0.067
<i>2 weeks</i>	-0.3	[-0.5; 0]	0.036
<i>Group effect, N₂O</i>	-0.3	[-1; 0.5]	0.494
<i>Time × group interactions</i>			
<i>2 hours × N₂O</i>	0.2	[-0.1; 0.6]	0.198
<i>24 hours × N₂O</i>	0.5	[0.2; 0.9]	0.003
<i>1 week × N₂O</i>	0.5	[0.2; 0.9]	0.004
<i>2 weeks × N₂O</i>	0.3	[-0.1; 0.7]	0.099

eTable 4. Results of the Clinical Global Impression Improvement scale scores. Measurements have been categorized in very much and much better (when the score was 1 or 2) versus minimally better to very much worse (with a score ranking from 3 to 7)

Clinical Impression (CGI improvement)		N ₂ O n (%)	Control n (%)	p values
2 hours post exposure	Very much & much better	3 (10.3 %)	1 (3.4 %)	0.612 [‡]
	Minimally better to very much worse	26 (89.7 %)	28 (96.6 %)	
24 hours post exposure	Very much & much better	6 (21.4 %)	3 (10.3 %)	0.297 [‡]
	Minimally better to very much worse	22 (78.6 %)	26 (89.7 %)	
1 week post exposure	Very much & much better	9 (30.0 %)	2 (6.9 %)	0.023
	Minimally better to very much worse	21 (70.0 %)	27 (93.1 %)	
2 weeks post exposure	Very much & much better	7 (24.1 %)	2 (6.9 %)	0.144 [‡]
	Minimally better to very much worse	22 (75.9 %)	27 (93.1 %)	

[‡] Fisher exact test

9. BIBLIOGRAPHIE

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. American psychiatric association; 2013.
2. WHO. Depressive disorder (depression). Accessed September 16, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Accessed September 6, 2025. https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/2/2023_2_1.html
4. Dias NS, Barbosa IG, Kuang W, Teixeira AL. Depressive disorders in the elderly and dementia: An update. *Dement neuropsychol*. 2020;14(1):1-6. doi:10.1590/1980-57642020dn14-010001
5. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004;69(10):2375-2382.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
7. Benson C, Szukis H, Sheehan JJ, Alphs L, Yuce H. An Evaluation of the Clinical and Economic Burden Among Older Adult Medicare-Covered Beneficiaries With Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(3):350-362. doi:10.1016/j.jagp.2019.10.012
8. Richard-Devantoy S, Jollant F. Conduites suicidaires de la personne âgée : état des connaissances. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2024;24(143):269-278. doi:10.1016/j.npg.2024.04.002
9. Melrose S. Late life depression: nursing actions that can help. *Perspect Psychiatr Care*. 2019;55(3):453-458. doi:10.1111/ppc.12341
10. Avis de la HAS sur le référentiel concernant le repérage et l'évaluation des facteurs de risque de dépression chez les séniors de 55 ans et plus : saisine du 30 octobre 2014. Haute Autorité de Santé. Accessed August 20, 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012937/fr/avis-de-la-has-sur-le-referentiel-concernant-le-reperage-et-l-evaluation-des-facteurs-de-risque-de-depression-chez-les-seniors-de-55-ans-et-plus-saisine-du-30-octobre-2014
11. JOSEPH J. GALLO. Depression Without Sadness: Alternative Presentations of Depression in Late Life. *American Family Physician*. September 1, 1999.
12. Otte C, Wingenfeld K, Kuehl LK, et al. Cognitive function in older adults with major depression: Effects of mineralocorticoid receptor stimulation. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;69:120-125. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.08.001
13. Harpole LH, Williams JW, Olsen MK, et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*. 2005;27(1):4-12. doi:10.1016/j.genhosppsych.2004.09.004
14. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. 1982;17(1):37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4
15. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *AJP*. 2000;157(10):1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
16. McGuffin P. A Hospital-Based Twin Register of the Heritability of DSM-IV Unipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):129. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830020047006
17. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7

18. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. 2003;301(5631):386-389. doi:10.1126/science.1083968
19. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):133-142. doi:10.1038/mp.2017.44
20. Park H, Poo M ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7-23. doi:10.1038/nrn3379
21. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579-593. doi:10.1007/s10571-017-0510-4
22. Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*. 2017;2017:1-11. doi:10.1155/2017/6871089
23. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, Martinowich K, Lewis DA, Sibille E. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling and Subgenual Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Major Depressive Disorder. *AJP*. 2012;169(11):1194-1202. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12020248
24. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*. 2001;50(4):260-265. doi:10.1016/S0006-3223(01)01083-6
25. Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20(8):535-544. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.12.005
26. Häusel AS, Brix LM, Hartmann J, et al. The co-chaperone Fkbp5 shapes the acute stress response in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male mice. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):3060-3076. doi:10.1038/s41380-021-01044-x
27. Malekpour M, Shekouh D, Safavinia ME, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. *Front Psychiatry*. 2023;14:1182345. doi:10.3389/fpsy.2023.1182345
28. Zhang Y, Yue W, Li J. The association of FKBP5 gene polymorphism with genetic susceptibility to depression and response to antidepressant treatment- a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):274. doi:10.1186/s12888-024-05717-z
29. Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and Mental Disorders: A Concise Review on Molecular Neuroimaging Evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014;12(3):196-202. doi:10.9758/cpn.2014.12.3.196
30. Siegel JM. The neurotransmitters of sleep. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 16(Suppl 16):4-7.
31. Lee MD, Clifton PG. Role of the serotonergic system in appetite and ingestion control. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Vol 31. Elsevier; 2020:469-487. doi:10.1016/B978-0-444-64125-0.00027-X
32. Hao S, Shi W, Liu W, Chen QY, Zhuo M. Multiple modulatory roles of serotonin in chronic pain and injury-related anxiety. *Front Synaptic Neurosci*. 2023;15:1122381. doi:10.3389/fnsyn.2023.1122381
33. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
34. Zangrossi H, Del Ben CM, Graeff FG, Guimarães FS. Serotonin in panic and anxiety disorders. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Vol 31. Elsevier; 2020:611-633. doi:10.1016/B978-0-444-64125-0.00036-0

35. De Martino B, Strange BA, Dolan RJ. Noradrenergic neuromodulation of human attention for emotional and neutral stimuli. *Psychopharmacology*. 2008;197(1):127-136. doi:10.1007/s00213-007-1015-5
36. O'Hanlon JF. Adrenaline and Noradrenaline: Relation to Performance in a Visual Vigilance Task. *Science*. 1965;150(3695):507-509. doi:10.1126/science.150.3695.507
37. Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, ed. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Accessed August 4, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107205/>
38. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological Psychiatry*. 1999;46(9):1219-1233. doi:10.1016/S0006-3223(99)00127-4
39. Dresch-Langley B. From Reward to Anhedonia-Dopamine Function in the Global Mental Health Context. *Biomedicine*. 2023;11(9):2469. doi:10.3390/biomedicine11092469
40. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327. doi:10.1001/archpsyc.64.3.327
41. Pittenger C, Duman RS. Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacol*. 2008;33(1):88-109. doi:10.1038/sj.npp.1301574
42. Newcomer JW, Farber NB, Olney JW. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2000;2(3):219-232. doi:10.31887/DCNS.2000.2.3/jnewcomer
43. Magnusson. Selective vulnerabilities of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors during brain aging. *Front Ag Neurosci*. Published online 2010. doi:10.3389/fnagi.2010.00011
44. Rmus M, He M, Baribault B, et al. Age-related differences in prefrontal glutamate are associated with increased working memory decay that gives the appearance of learning deficits. *eLife*. 2023;12:e85243. doi:10.7554/eLife.85243
45. Walter M, Henning A, Grimm S, et al. The Relationship Between Aberrant Neuronal Activation in the Pregenual Anterior Cingulate, Altered Glutamatergic Metabolism, and Anhedonia in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(5):478. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.39
46. Jelen LA, Stone JM, Young AH, Mehta MA. The opioid system in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;140:104800. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104800
47. Hsu DT, Sanford BJ, Meyers KK, et al. Response of the μ -opioid system to social rejection and acceptance. *Mol Psychiatry*. 2013;18(11):1211-1217. doi:10.1038/mp.2013.96
48. Kennedy SE, Koeppe RA, Young EA, Zubieta JK. Dysregulation of Endogenous Opioid Emotion Regulation Circuitry in Major Depression in Women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1199. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1199
49. Nummenmaa L, Karjalainen T, Isojärvi J, et al. Lowered endogenous μ -opioid receptor availability in subclinical depression and anxiety. *Neuropsychopharmacol*. 2020;45(11):1953-1959. doi:10.1038/s41386-020-0725-9
50. Van't Veer A, Carlezon WA. Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior. *Psychopharmacology*. 2013;229(3):435-452. doi:10.1007/s00213-013-3195-5
51. Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(3):195-206. doi:10.1016/j.tins.2012.11.002
52. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J of Neuroscience*. 2021;53(1):151-171. doi:10.1111/ejn.14720
53. Borsini A, Sawyer KM, Zunszain PA, Pariante CM. Neurogenesis, Inflammation, and Mental Health. In: *Inflammation and Immunity in Depression*. Elsevier; 2018:103-113.

doi:10.1016/B978-0-12-811073-7.00006-4

54. Borsini A, Cattaneo A, Malpighi C, et al. Interferon-Alpha Reduces Human Hippocampal Neurogenesis and Increases Apoptosis via Activation of Distinct STAT1-Dependent Mechanisms. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(2):187-200. doi:10.1093/ijnp/pyx083
55. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007;21(3):259-272. doi:10.1016/j.bbi.2006.11.006
56. Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, et al. Neuroinflammation—A Crucial Factor in the Pathophysiology of Depression—A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2025;15(4):502. doi:10.3390/biom15040502
57. Mu L, Xia D, Cai J, et al. Treadmill Exercise Reduces Neuroinflammation, Glial Cell Activation and Improves Synaptic Transmission in the Prefrontal Cortex in 3 × Tg-AD Mice. *IJMS*. 2022;23(20):12655. doi:10.3390/ijms232012655
58. Liu H, Kaur J, Dashtipour K, Kinyamu R, Ribak CE, Friedman LK. Suppression of hippocampal neurogenesis is associated with developmental stage, number of perinatal seizure episodes, and glucocorticosteroid level. *Experimental Neurology*. 2003;184(1):196-213. doi:10.1016/S0014-4886(03)00207-3
59. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:476. doi:10.3389/fncel.2015.00476
60. Erny D, Hrabě De Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965-977. doi:10.1038/nn.4030
61. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*. 2015;277:32-48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027
62. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:541. doi:10.3389/fpsyt.2020.00541
63. Morsink LFJ, Vogelzangs N, Nicklas BJ, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: Results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):874-883. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.06.009
64. Winczyk K, Kostka T, Pisarek H, et al. Hormones and depression in the advanced age. *Endokrynol Pol*. 2022;73(6):917-921. doi:10.5603/EP.a2022.0094
65. Marsh WK, Bromberger JT, Crawford SL, et al. Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. *Menopause*. 2017;24(12):1351-1359. doi:10.1097/GME.0000000000000929
66. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biological Psychiatry*. 1995;37(7):434-441. doi:10.1016/0006-3223(94)00181-2
67. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):149. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3998
68. Vrshek-Schallhorn S, Doane LD, Mineka S, Zinbarg RE, Craske MG, Adam EK. The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychol Med*. 2013;43(3):483-493. doi:10.1017/S0033291712001213
69. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression:

- examining the evidence. *NDT*. Published online May 2015;1181. doi:10.2147/NDT.S62289
70. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
 71. Psarraki EE, Kokka I, Bacopoulou F, Chrousos GP, Artemiadis A, Darviri C. Is there a relation between major depression and hair cortisol? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;124:105098. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.105098
 72. Ferrier IN, Anderson IM, Barnes J, et al. Randomised controlled trial of Antigluco-corticoid augmentation (metyrapone) of antiDepressants in Depression (ADD Study). *Efficacy Mech Eval*. 2015;2(4):1-98. doi:10.3310/eme02040
 73. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry*. 2019;10:101. doi:10.3389/fpsy.2019.00101
 74. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(3):471-481. doi:10.1176/jnp.9.3.471
 75. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):61-71. doi:10.1016/j.tics.2011.12.011
 76. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-827. doi:10.1038/386824a0
 77. Sheline YI, Barch DM, Price JL, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(6):1942-1947. doi:10.1073/pnas.0812686106
 78. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:499-527. doi:10.1196/annals.1401.029
 79. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):603. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
 80. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):467-477. doi:10.1038/nrn3027
 81. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011;15(10):483-506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
 82. Davis M. The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety.
 83. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*. 2021;11(6):823. doi:10.3390/biom11060823
 84. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. In: *Progress in Brain Research*. Vol 126. Elsevier; 2000:413-431. doi:10.1016/S0079-6123(00)26027-5
 85. Kotoula V, Evans JW, Punturieri CE, Zarate CA. Review: The use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) in clinical trials and experimental research studies for depression. *Front Neuroimaging*. 2023;2:1110258. doi:10.3389/fnimg.2023.1110258
 86. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry*. 2001;50(9):651-658. doi:10.1016/S0006-3223(01)01263-X
 87. Godlewska BR, Norbury R, Selvaraj S, Cowen PJ, Harmer CJ. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychol Med*. 2012;42(12):2609-2617. doi:10.1017/S0033291712000591
 88. Treves A, Rolls ET. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*. 1994;4(3):374-391. doi:10.1002/hipo.450040319
 89. Schmaal L, Veltman DJ, Van Erp TGM, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group.

- Mol Psychiatry*. 2016;21(6):806-812. doi:10.1038/mp.2015.69
90. Arnone D, McKie S, Elliott R, et al. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(12):1265-1272. doi:10.1038/mp.2012.150
 91. Pizzagalli DA. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10(1):393-423. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606
 92. Ng TH, Alloy LB, Smith DV. Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):293. doi:10.1038/s41398-019-0644-x
 93. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2015;28(1):7-12. doi:10.1097/YCO.0000000000000122
 94. Sc N. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *Journal of affective disorders*. 1999;52(1-3). doi:10.1016/s0165-0327(98)00070-6
 95. House A, Dennis M, Mogridge L, Warlow C, Hawton K, Jones L. Mood Disorders in the Year after First Stroke. *Br J Psychiatry*. 1991;158(1):83-92. doi:10.1192/bjp.158.1.83
 96. Fujikawa T, Yanai I, Yamawaki S. Psychosocial Stressors in Patients With Major Depression and Silent Cerebral Infarction. *Stroke*. 1997;28(6):1123-1125. doi:10.1161/01.STR.28.6.1123
 97. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KRR, Ashtari M, Auerbach C, Patel M. Neuroanatomic Localization of Magnetic Resonance Imaging Signal Hyperintensities in Geriatric Depression. *Stroke*. 1998;29(3):613-617. doi:10.1161/01.STR.29.3.613
 98. O'brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A Magnetic Resonance Imaging Study of White Matter Lesions in Depression and Alzheimer's Disease. *Br J Psychiatry*. 1996;168(4):477-485. doi:10.1192/bjp.168.4.477
 99. Steffens DC, Krishnan KRR. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. *Biological Psychiatry*. 1998;43(10):705-712. doi:10.1016/S0006-3223(98)00084-5
 100. Van As BAL, Imbimbo E, Franceschi A, Menesini E, Nocentini A. The longitudinal association between loneliness and depressive symptoms in the elderly: a systematic review. *International Psychogeriatrics*. 2022;34(7):657-669. doi:10.1017/S1041610221000399
 101. Prince MJ, Harwood RH, Blizard RA, Thomas A, Mann AH. Social support deficits, loneliness and life events as risk factors for depression in old age. The Gospel Oak Project VI. *Psychol Med*. 1997;27(2):323-332. doi:10.1017/S0033291796004485
 102. Da Cruz Macedo LL, Alves De Freitas E Albuquerque R, Mozart Ribeiro Neto J. Depression Post-Hospitalization In Elderly Patients: A Systematic Review. *Int Arch Med*. Published online 2015. doi:10.3823/1812
 103. Hung YC, Chen YH, Lee MC, Yeh CJ. Effect of Spousal Loss on Depression in Older Adults: Impacts of Time Passing, Living Arrangement, and Spouse's Health Status before Death. *IJERPH*. 2021;18(24):13032. doi:10.3390/ijerph182413032
 104. Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Wiese B, et al. Incidence and predictors of depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older: results from a 3-year follow-up study. *Age and Ageing*. 2013;42(2):173-180. doi:10.1093/ageing/afs184
 105. Barca ML, Engedal K, Laks J, Selbaek G. A 12 months follow-up study of depression among nursing-home patients in Norway☆. *Journal of Affective Disorders*. 2010;120(1-3):141-148. doi:10.1016/j.jad.2009.04.028
 106. Conner KO, McKinnon SA, Roker R, Ward CJ, Brown C. Mitigating the stigma of mental illness among older adults living with depression: The benefit of contact with a peer educator. *Stigma and Health*. 2018;3(2):93-101. doi:10.1037/sah0000076

107. Wade TJ, Cairney J. The Effect of Sociodemographics, Social Stressors, Health Status and Psychosocial Resources on the Age-Depression Relationship. *Can J Public Health*. 2000;91(4):307-312. doi:10.1007/BF03404295
108. Guan N, Guariglia A, Moore P, Xu F, Al-Janabi H. Financial stress and depression in adults: A systematic review. Magalhaes PVDS, ed. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0264041. doi:10.1371/journal.pone.0264041
109. Zhu X, Wang Y, Luo Y, Ding R, Shi Z, He P. Bidirectional, longitudinal associations between depressive symptoms and IADL/ADL disability in older adults in China: a national cohort study. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):659. doi:10.1186/s12877-024-05248-y
110. Consoli A, Crozier S, Gzil F, Bacquet L, Delfraissy JF. Crise de la psychiatrie en France : enjeux éthiques et urgence d'une réponse. *Les Tribunes de la santé*. 2025;83(1):105-112. doi:10.1684/sevel.2025.60
111. Unützer J, Katon W, Callahan CM, et al. Collaborative Care Management of Late-Life Depression in the Primary Care Setting: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(22):2836. doi:10.1001/jama.288.22.2836
112. Hong SI, Hasche L, Bowland S. Structural Relationships Between Social Activities and Longitudinal Trajectories of Depression Among Older Adults. *The Gerontologist*. 2009;49(1):1-11. doi:10.1093/geront/gnp006
113. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2586
114. Rost F, Booker T, Gonsard A, et al. The complexity of treatment-resistant depression: A data-driven approach. *Journal of Affective Disorders*. 2024;358:292-301. doi:10.1016/j.jad.2024.04.093
115. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *AJP*. 2006;163(11):1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
116. Cleare A, Pariante C, Young A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459-525. doi:10.1177/0269881115581093
117. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):588-603. doi:10.1177/0706743716659276
118. Baba H, Kito S, Nukariya K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of depression in older adults: A report from the Japanese Society of mood disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(6):222-234. doi:10.1111/pcn.13349
119. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, et al. A Systematic Review of Treatments for Refractory Depression in Older People. *AJP*. 2011;168(7):681-688. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10081165
120. Larsen AJ, Teobaldi G, Espinoza Jeraldo RI, Falkai P, Cooper C. Effectiveness of pharmacological and non-pharmacological interventions for treatment-resistant depression in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ment Health*. 2025;28(1):e301324. doi:10.1136/bmjment-2024-301324
121. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412. doi:10.1002/wps.21120
122. Fadil HA, Sammmman WA, Elshafie RM. Prevalence of Nonadherence to Medications among Geriatric Patients in Al-Madinah Al-Munawara City's Hospitals, Kingdom of Saudi

- Arabia. Kung WM, ed. *International Journal of Clinical Practice*. 2023;2023:1-9. doi:10.1155/2023/3312310
123. Alsuwaidan S. Prevalence of Comorbidity Among Elderly. *GJAGR*. 2021;1(4). doi:10.33552/GJAGR.2021.01.000518
124. Holvast F, Van Hattem BA, Sinnige J, et al. Late-life depression and the association with multimorbidity and polypharmacy: a cross-sectional study. *Family Practice*. 2017;34(5):539-545. doi:10.1093/fampra/cmz018
125. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Brit J Clinical Pharma*. 2004;57(1):6-14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
126. Schöenberg A, Heimrich KG, Prell T. Impact of depressive symptoms on medication adherence in older adults with chronic neurological diseases. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):131. doi:10.1186/s12888-024-05585-7
127. Lenze EJ, Rogers JC, Martire LM, et al. The Association of Late-Life Depression and Anxiety With Physical Disability: A Review of the Literature and Prospectus for Future Research. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2001;9(2):113-135. doi:10.1097/00019442-200105000-00004
128. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-335. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307
129. Kern DM, Canuso CM, Daly E, et al. Suicide-specific mortality among patients with treatment-resistant major depressive disorder, major depressive disorder with prior suicidal ideation or suicide attempts, or major depressive disorder alone. *Brain and Behavior*. 2023;13(8). doi:10.1002/brb3.3171
130. Zhdanova M, Kuvadia H, Joshi K, et al. Economic Burden of Treatment-Resistant Depression in Privately Insured U.S. Patients with Physical Conditions. *JMCP*. 2020;26(8):996-1007. doi:10.18553/jmcp.2020.20017
131. Sladana P. Haute Autorité de santé. Published online 2017.
132. Taylor WD. Depression in the Elderly. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1228-1236. doi:10.1056/NEJMcp1402180
133. Delialis D, Mavraganis G, Dimoula A, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on endothelial function. *Journal of Affective Disorders*. 2022;316:71-75. doi:10.1016/j.jad.2022.08.007
134. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine—mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol*. 2007;21(2):161-164. doi:10.1177/0269881107065738
135. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(10011):2404-2412. doi:10.1016/S0140-6736(15)00308-6
136. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al. Placebo-Controlled Study of Relapse Prevention With Risperidone Augmentation in Older Patients with Resistant Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16(1):21-30. doi:10.1097/JGP.0b013e31813546f2
137. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2006;23(6):364-372. doi:10.1002/da.20130
138. Li X, Xing B, Yu E, Chen W, Wu H. The Combined Treatment of Venlafaxine and

- Quetiapine for Treatment-Resistant Depression: A Clinical Study. *JNP*. 2013;25(2):157-160. doi:10.1176/appi.neuropsych.12070171
139. Undurraga J, Sim K, Tondo L, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(2):167-176. doi:10.1177/0269881118822161
140. Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectrums*. 2016;21(5):403-418. doi:10.1017/S1092852916000523
141. Tundo A, Betro S, De Filippis R, et al. Pramipexole Augmentation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2023;13(4):1043. doi:10.3390/life13041043
142. Lavretsky H, Reinlieb M, St. Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Citalopram, Methylphenidate, or Their Combination in Geriatric Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *AJP*. 2015;172(6):561-569. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14070889
143. Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A, et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety*. 2011;28(4):297-302. doi:10.1002/da.20801
144. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
145. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(2):121-141. doi:10.1016/j.jagp.2019.10.008
146. SPRAVATO (esketamine) - Dépression. Haute Autorité de Santé. Accessed September 15, 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538219/fr/spravato-esketamine-depression
147. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;278:542-555. doi:10.1016/j.jad.2020.09.071
148. Le Droguene E, Bulteau S, Deschamps T, et al. Dynamics of Depressive and Psychomotor Symptoms During Electroconvulsive Therapy in Older Depressive Patients: A Case Series. *J ECT*. 2023;39(4):255-262. doi:10.1097/YCT.0000000000000934
149. Spaans HP, Sienaert P, Bouckaert F, et al. Speed of remission in elderly patients with depression: Electroconvulsive therapy v . medication. *Br J Psychiatry*. 2015;206(1):67-71. doi:10.1192/bjp.bp.114.148213
150. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(05):477-489. doi:10.4088/JCP.13r08815
151. Zhang M, Mo J, Zhang H, et al. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2023;323:219-231. doi:10.1016/j.jad.2022.11.027
152. Roth Y, Munasifi F, Harvey SA, Grammer G, Hanlon CA, Tendler A. Never Too Late: Safety and Efficacy of Deep TMS for Late-Life Depression. *JCM*. 2024;13(3):816. doi:10.3390/jcm13030816
153. Vida RG, Sághy E, Bella R, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic

- stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):545. doi:10.1186/s12888-023-05033-y
154. Berlim MT, Van Den Eynde F, Daskalakis ZJ. EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) VERSUS ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT) FOR MAJOR DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS: Review: High Frequency rTMS versus ECT for Major Depression. *Depress Anxiety*. 2013;30(7):614-623. doi:10.1002/da.22060
155. Laura D. Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte. Published online 2022.
156. Li J, Kung S, Croarkin P, Lapid M. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment Resistant Depression (TRD): A Systematic Review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2024;32(4):S99. doi:10.1016/j.jagp.2024.01.181
157. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
158. Ren C, Pagali SR, Wang Z, et al. Transcranial Electrical Stimulation in Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2516459. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.16459
159. Zhou D, Li X, Wei S, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11):e2444306. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44306
160. Li X, Liu J, Wei S, et al. Cognitive enhancing effect of rTMS combined with tDCS in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled study. *BMC Med*. 2024;22(1):253. doi:10.1186/s12916-024-03443-7
161. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J American Geriatrics Society*. 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372
162. Mo H, Channa Y, Ferrara TM, et al. Hyponatremia Associated with the Use of Common Antidepressants in the *All of Us* Research Program. *Clin Pharma and Therapeutics*. 2025;117(2):534-543. doi:10.1002/cpt.3484
163. Actualité - Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement. ANSM. Accessed September 16, 2025. <https://ansm.sante.fr/actualites/lamotrigine-attention-au-risque-deruption-cutanee-grave-en-particulier-au-debut-du-traitement>
164. d'Andrea G, Chiappini S, McIntyre RS, et al. Investigating the Effectiveness and Tolerability of Intranasal Esketamine Among Older Adults With Treatment-Resistant Depression (TRD): A Post-hoc Analysis from the REAL-ESK Study Group. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2023;31(12):1032-1041. doi:10.1016/j.jagp.2023.06.016
165. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):388-397. doi:10.1111/acps.12721
166. Antosik-Wójcińska A, Świącicki Ł. The efficacy and safety of ECT in population before and after 60 years of age. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):1015-1026. doi:10.12740/PP/59104
167. Gillman MA. Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N₂O) Use in Neuropsychiatry. *CDRR*. 2019;11(1):12-20. doi:10.2174/1874473711666181008163107
168. "O, Excellent Air Bag": Humphry Davy and Nitrous Oxide. The Public Domain

- Review. Accessed September 4, 2025. <https://publicdomainreview.org/essay/o-excellent-air-bag-humphry-davy-and-nitrous-oxide/>
169. Cartwright FF. HUMPHRY DAVY'S RESEARCHES ON NITROUS OXIDE. *British Journal of Anaesthesia*. 1972;44(3):291-296. doi:10.1093/bja/44.3.291
 170. Rackow H, Salanitro E. The Pulmonary Absorption-Excretion Volume Effect. *Anesthesia & Analgesia*. 1976;55(1):51-56. doi:10.1213/00000539-197601000-00013
 171. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesthesia Progress*. 2008;55(4):124-131. doi:10.2344/0003-3006-55.4.124
 172. Palanca BJA, Conway CR, Zeffiro T, et al. Persistent Brain Connectivity Changes in Healthy Volunteers Following Nitrous Oxide Inhalation. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2023;3(4):698-704. doi:10.1016/j.bpsgos.2023.01.006
 173. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology*. 1997;86(4):903-917. doi:10.1097/00000542-199704000-00021
 174. Zorumski CF, Nagele P, Mennerick S, Conway CR. Treatment-Resistant Major Depression: Rationale for NMDA Receptors as Targets and Nitrous Oxide as Therapy. *Front Psychiatry*. 2015;6. doi:10.3389/fpsyt.2015.00172
 175. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460-463. doi:10.1038/nm0498-460
 176. Sanders RD, Weimann J, Maze M, Warner DS, Warner MA. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology*. 2008;109(4):707-722. doi:10.1097/aln.0b013e3181870a17
 177. Izumi Y, Hsu FF, Conway CR, Nagele P, Mennerick SJ, Zorumski CF. Nitrous Oxide, a Rapid Antidepressant, Has Ketamine-like Effects on Excitatory Transmission in the Adult Hippocampus. *Biological Psychiatry*. 2022;92(12):964-972. doi:10.1016/j.biopsych.2022.06.016
 178. Liu W, Li Q, Ye B, et al. Repeated Nitrous Oxide Exposure Exerts Antidepressant-Like Effects Through Neuronal Nitric Oxide Synthase Activation in the Medial Prefrontal Cortex. *Front Psychiatry*. 2020;11:837. doi:10.3389/fpsyt.2020.00837
 179. Orii R, Ohashi Y, Halder S, Giombini M, Maze M, Fujinaga M. GABAergic Interneurons at Supraspinal and Spinal Levels Differentially Modulate the Antinociceptive Effect of Nitrous Oxide in Fischer Rats. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1223-1230. doi:10.1097/00000542-200305000-00026
 180. Quock RM, Emmanouil DE, Vaughn LK, Pruhs RJ. Benzodiazepine receptor mediation of behavioral effects of nitrous oxide in mice. *Psychopharmacology*. 1992;107(2-3):310-314. doi:10.1007/bf02245153
 181. Gillman MA. Analgesic (sub anesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system: A review of the evidence. *Life Sciences*. 1986;39(14):1209-1221. doi:10.1016/0024-3205(86)90181-5
 182. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Opioid Properties of Psychotropic Analgesic Nitrous Oxide (Laughing Gas). *pbm*. 1994;38(1):125-138. doi:10.1353/pbm.1994.0026
 183. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Clinical role and mechanisms of action of analgesic nitrous oxide. *International Journal of Neuroscience*. 1998;93(1-2):55-62. doi:10.3109/00207459808986412
 184. Gillman MA, Kok L, Lichtigfeld FJ. Paradoxical effect of naloxone on nitrous oxide analgesia in man. *European Journal of Pharmacology*. 1980;61(2):175-177. doi:10.1016/0014-2999(80)90160-0
 185. Desmidt T, Dujardin PA, Andersson F, et al. Changes in cerebral connectivity and brain tissue pulsations with the antidepressant response to an equimolar mixture of oxygen

- and nitrous oxide: an MRI and ultrasound study. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3900-3908. doi:10.1038/s41380-023-02217-6
186. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Berntman L, Uski T. Effects of Nitrous Oxide on Human Regional Cerebral Blood Flow and Isolated Pial Arteries. *Anesthesiology*. 1994;81(2):396-402. doi:10.1097/00000542-199408000-00018
 187. Dashdorj N, Corrie K, Napolitano A, Petersen E, Mahajan RP, Auer DP. Effects of Subanesthetic Dose of Nitrous Oxide on Cerebral Blood Flow and Metabolism: A Multimodal Magnetic Resonance Imaging Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2013;118(3):577-586. doi:10.1097/aln.0b013e3182800d58
 188. Liu H, Kerzner J, Demchenko I, et al. Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: A systematic review of the clinical trial landscape. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(2):126-138. doi:10.1111/acps.13432
 189. Nagele P, Duma A, Kopec M, et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biological Psychiatry*. 2015;78(1):10-18. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.016
 190. Yan D, Liu B, Wei X, et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*. 2022;317:114867. doi:10.1016/j.psychres.2022.114867
 191. Guimarães MC, Guimarães TM, Hallak JE, Abrão J, Machado-de-Sousa JP. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(5):484-493. doi:10.1590/1516-4446-2020-1543
 192. Nagele P, Palanca BJ, Gott B, et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. *Sci Transl Med*. 2021;13(597):eabe1376. doi:10.1126/scitranslmed.abe1376
 193. Backman I. Nitrous Oxide Effects Are Reversible With Early Treatment. Accessed August 22, 2025. <https://medicine.yale.edu/news-article/nitrous-oxide-effects-are-reversible-with-early-treatment/>
 194. Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of Inhalation of a 50% Nitrous Oxide/Oxygen Premix: A Prospective Survey of 357828 Administrations. *Drug Safety*. 2006;29(7):633-640. doi:10.2165/00002018-200629070-00008
 195. Yee R, Wong D, Chay PL, Wong VYY, Chng CK, Hosey MT. Nitrous oxide inhalation sedation in dentistry: An overview of its applications and safety profile. *Singapore Dent J*. 2019;39(01):11-19. doi:10.1142/S2214607519500019
 196. Le « proto », des cas d'intoxication toujours en augmentation | Santé publique France. Accessed September 6, 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2025/le-proto-des-cas-d-intoxication-toujours-en-augmentation>
 197. Back S, Kroon E, Colyer-Patel K, Cousijn J. Does nitrous oxide addiction exist? An evaluation of the evidence for the presence and prevalence of substance use disorder symptoms in recreational nitrous oxide users. *Addiction*. 2024;119(4):609-618. doi:10.1111/add.16380
 198. Tossens B, Ponhot R, Slootjes SM, et al. Consommation de protoxyde d'azote et neurotoxicité.
 199. Li WQ, Zhang ZJ. 263. NITROUS OXIDE EXERTS REWARDING EFFECT VIA REGULATING D1 RECEPTOR AND BDNF PATHWAY IN VENTRAL TEGMENTAL AREA-NUCLEUS ACCUMBENS DOPAMINE CIRCUIT. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2025;28(Supplement_2):ii65-ii66. doi:10.1093/ijnp/pyaf052.132
 200. Campdesuner V, Teklie Y, Alkayali T, Pierce D, George J. Nitrous Oxide-Induced Vitamin B12 Deficiency Resulting in Myelopathy. *Cureus*. 2020;12(7):e9088. doi:10.7759/cureus.9088
 201. Tani J, Weng HY, Chen HJ, Chang TS, Sung JY, Lin CSY. Elucidating Unique

- Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B12 Deficiency. *Front Neurol.* 2019;10:704. doi:10.3389/fneur.2019.00704
202. De Halleux C, Juurlink DN. Diagnostic et prise en charge des effets toxiques du protoxyde d'azote utilisé à des fins récréatives. *CMAJ.* 2023;195(42):E1449-E1456. doi:10.1503/cmaj.230196-f
203. Largeau B, Karam A, Potey C, et al. Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels. *Euro J of Neurology.* 2022;29(8):2173-2180. doi:10.1111/ene.15370
204. Scott J. THE METHYL FOLATE TRAP A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid-induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *The Lancet.* 1981;318(8242):337-340. doi:10.1016/S0140-6736(81)90650-4
205. Myles PS, Chan MTV, Leslie K, Peyton P, Paech M, Forbes A. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2008;100(6):780-786. doi:10.1093/bja/aen085
206. Bauer C, Lahjibi-Paulet H, Somme D, Onody P, Saint-Jean O, Gisselbrecht M. Tolerability of an Equimolar Mix of Nitrous Oxide and Oxygen during Painful Procedures in Very Elderly Patients. *Drugs & Aging.* 2007;24(6):501-507. doi:10.2165/00002512-200724060-00006
207. Myles PS, Kulkarni J, Kasza J, et al. Antidepressant Effects of Nitrous Oxide in Major Depressive Disorder: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *Biological Psychiatry Global Open Science.* 2025;5(4):100504. doi:10.1016/j.bpsgos.2025.100504
208. Bloch Y, Belmaker RH, Shvartzman P, et al. Normobaric oxygen treatment for mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, proof-of-concept trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):18911. doi:10.1038/s41598-021-98245-9

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE PROTOBRAIN

1. Larsen AJ, Teobaldi G, Espinoza Jeraldo RI, Falkai P, Cooper C. Effectiveness of pharmacological and non-pharmacological interventions for treatment-resistant depression in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ment Health.* 2025;28(1):e301324. doi:10.1136/bmjment-2024-301324
2. Krems C, Lührmann PM, Straßburg A, Hartmann B, Neuhäuser-Berthold M. Lower resting metabolic rate in the elderly may not be entirely due to changes in body composition. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(2):255-262. doi:10.1038/sj.ejcn.1602066
3. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Brit J Clinical Pharma.* 2004;57(1):6-14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
4. Hosseini S, Zabihi A, Jafarian Amiri S, Bijani A. Polypharmacy among the elderly. *J Mid-life Health.* 2018;9(2):97. doi:10.4103/jmh.JMH_87_17
5. Alsuwaidan S. Prevalence of Comorbidity Among Elderly. *GJAGR.* 2021;1(4). doi:10.33552/GJAGR.2021.01.000518
6. Luo J, Eldredge C, Cho CC, Cisler RA. Population Analysis of Adverse Events in Different Age Groups Using Big Clinical Trials Data. *JMIR Med Inform.* 2016;4(4):e30. doi:10.2196/medinform.6437
7. Desmidt T, Dujardin PA, Andersson F, et al. Changes in cerebral connectivity and brain tissue pulsations with the antidepressant response to an equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide: an MRI and ultrasound study. *Mol Psychiatry.* 2023;28(9):3900-3908.

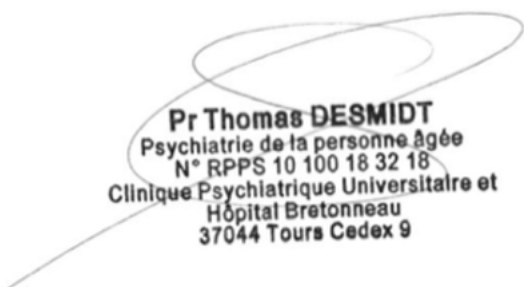
doi:10.1038/s41380-023-02217-6

8. Qiu Y, Li L, Duan A, et al. The efficacy and tolerability of inhaled nitrous oxide in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2023;240(10):2033-2043. doi:10.1007/s00213-023-06449-w
9. Myles PS, Kulkarni J, Kasza J, et al. Antidepressant Effects of Nitrous Oxide in Major Depressive Disorder: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2025;5(4):100504. doi:10.1016/j.bpsgos.2025.100504
10. Rackow H, Salanitre E. The Pulmonary Absorption-Excretion Volume Effect. *Anesthesia & Analgesia*. 1976;55(1):51-56. doi:10.1213/00000539-197601000-00013
11. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesthesia Progress*. 2008;55(4):124-131. doi:10.2344/0003-3006-55.4.124
12. Bauer C, Lahjibi-Paulet H, Somme D, Onody P, Saint-Jean O, Gisselbrecht M. Tolerability of an Equimolar Mix of Nitrous Oxide and Oxygen during Painful Procedures in Very Elderly Patients. *Drugs & Aging*. 2007;24(6):501-507. doi:10.2165/00002512-200724060-00006
13. Nicolas E. Interest of 50% nitrous oxide and oxygen premix sedation in gerodontology. *CIA*. Published online December 2008:67. doi:10.2147/CIA.S4381
14. Palanca BJA, Conway CR, Zeffiro T, et al. Persistent Brain Connectivity Changes in Healthy Volunteers Following Nitrous Oxide Inhalation. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2023;3(4):698-704. doi:10.1016/j.bpsgos.2023.01.006
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
16. Linn BS, Linn MW, Gurel L. CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE. *J American Geriatrics Society*. 1968;16(5):622-626. doi:10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x
17. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A Multidimensional Tool to Quantify Treatment Resistance in Depression: The Maudsley Staging Method. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):177-184. doi:10.4088/jcp.08m04309
18. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):100. doi:10.1186/s12888-018-1679-x
19. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
20. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M. RESEARCH: Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):322-325. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00102.x
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
22. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
23. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
24. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*. 2003;54(5):573-583. doi:10.1016/s0006-3223(02)01866-8
25. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. *Manual for the State-Trait*

Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2). Vol IV.; 1983.

26. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: The Scale for Suicide Ideation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1979;47(2):343-352. doi:10.1037/0022-006x.47.2.343
27. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(5):429-435. doi:10.1192/bjp.133.5.429
28. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *Journal of Traumatic Stress*. 1998;11(1):125-136. doi:10.1023/a:1024465317902
29. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962;10(3):799-812. doi:10.2466/pr0.1962.10.3.799
30. Nagele P, Duma A, Kopec M, et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biological Psychiatry*. 2015;78(1):10-18. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.016
31. Yan D, Liu B, Wei X, et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*. 2022;317:114867. doi:10.1016/j.psychres.2022.114867
32. Costa R, Imtiaz A, Adelman J, Kopatsis K, Guieb J, Zaidi M. Ketamine and Esketamine Use for Mood Disorders with Psychosis: A Systematic Review of Dissociative and Psychotic Symptoms. *CNS Spectrums*. 2024;29(5):511-512. doi:10.1017/S1092852924001834
33. Szarmach J, Cubala WJ, Włodarczyk A, Gałuszko-Węgielnik M. Metabolic Risk Factors and Cardiovascular Safety in Ketamine Use for Treatment Resistant Depression. *NDT*. 2020;Volume 16:2539-2551. doi:10.2147/NDT.S273287
34. Nagele P, Palanca BJ, Gott B, et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. *Sci Transl Med*. 2021;13(597):eabe1376. doi:10.1126/scitranslmed.abe1376
35. Kim WSH, Dimick MK, Omrin D, et al. Proof-of-concept randomized controlled trial of single-session nitrous oxide treatment for refractory bipolar depression: Focus on cerebrovascular target engagement. *Bipolar Disorders*. 2023;25(3):221-232. doi:10.1111/bdi.13288
36. Bloch Y, Belmaker RH, Shvartzman P, et al. Normobaric oxygen treatment for mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, proof-of-concept trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):18911. doi:10.1038/s41598-021-98245-9

Vu, le Directeur de Thèse



Pr Thomas DESMIDT
Psychiatrie de la personne âgée
N° RPPS 10 100 18 32 18
Clinique Psychiatrique Universitaire et
Hôpital Bretonneau
37044 Tours Cedex 9

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

SALAMÉ Antony

110 pages – 11 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction : La dépression résistante au traitement (TRD) chez la personne âgée représente un défi de santé publique important, avec des options thérapeutiques souvent limitées. Les réponses aux antidépresseurs sont généralement plus lentes et moins efficaces, la tolérance est moindre et le risque d'interactions médicamenteuses est accru. Le protoxyde d'azote (N₂O) a récemment montré des effets antidépresseurs rapides dans la TRD de l'adulte jeune. Un certain nombre d'arguments, y compris physiopathologiques et pharmacologiques, suggèrent que le N₂O pourrait surmonter les obstacles des traitements conventionnels de la dépression du sujet âgé. L'objectif de cette étude a été d'évaluer, pour la première fois, l'efficacité et la tolérance du N₂O sur une population de sujets âgés avec TRD.

Méthodologie : Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, et multicentrique (Tours, Nantes et Rennes) a été conduit de novembre 2021 à décembre 2024. Un total de 60 sujets âgés de 60 à 90 ans, présentant un épisode dépressif caractérisé et une résistance à ≥ 1 antidépresseur, ont été randomisés pour une inhalation unique d'une heure de 50% N₂O/50% O₂ ou d'air médical (placebo). Le critère principal était la variation du score MADRS entre l'inclusion et 2 semaines, analysée en intention de traiter. Les critères secondaires incluaient des échelles d'hétéro et d'autoévaluation d'efficacité et de sécurité.

Résultats : Comparé au placebo, N₂O a induit une diminution significative et soutenue des symptômes, détectable dès 24h et maintenue à 1 et 2 semaines. À 2 semaines, la différence moyenne de changement de MADRS était en faveur du N₂O (-6,2 points ; IC 95 %, -9,1 à -3,4 ; $p < 0,001$). Les critères secondaires allaient dans le même sens. Les événements indésirables rapportés étaient légers et transitoires.

Discussion : Ces résultats suggèrent qu'une exposition unique à N₂O peut produire un effet antidépresseur rapide et durable à court terme chez des patients âgés avec TRD, avec une tolérance satisfaisante. Des essais de plus grande envergure, avec un suivi prolongé et des expositions répétées sont nécessaires pour confirmer l'efficacité, préciser la sécurité à long terme et définir la place de N₂O dans les stratégies thérapeutiques de la TRD du sujet âgé.

JURY :

Président du Jury : *Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours*

Membres :

Professeur Wissam EL-HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteure Anaïs VANDEVELDE, Psychiatrie, PH, CHU -Tours

Directeur de thèse : *Professeur Thomas DESMIDT, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours*

Mots clés : Dépression résistante ; protoxyde d'azote ; Psychiatrie de la personne âgée

Date de soutenance : 24 octobre 2025