

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1–



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

La prescription des Antidépresseurs

Session : septembre 2020

Présentée par :

•NABI Imane •DAOUDI Razika.

•MESNADI Kaouther.

Encadrée par :

Pr.Y. BOUGUERMOUH, maître de conférence « C » en psychiatrie.

Devant le jury :

Présidente du jury: Pr.L.Namane, maître de conférences «C» en psychiatrie.

Examinatrice : Dr.N.DJili, maître assistante «D» EHS Frantz Fanon Blida.

2019-2020

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Nous remercions notre promoteur **Pr. BOUQUERMOUA**, avant tout pour avoir cru notre projet et pour nous avoir assurées de sa légitimité, Nous la remercions également pour sa grande disponibilité, et pour ses précieux conseils, ses remarques et ses qualités scientifiques nous ont permis d'améliorer la qualité de ce mémoire.*

*Nous remercions la présidente des jurys, **Pr. L. Namane** pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a portés à notre travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.*

*Nous remercions **Dr. N. Djili** Pour avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui.*

Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos six années en pharmacie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire.

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicace

En tout premier lieu, je remercie mon Dieu Allah, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, et pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie cette Thèse...

A mes parents : NABI OMAR et KOUDRI WAHBA pour leur soutien et encouragement tout au long de mes études.

A mes chères sœurs: ASMA MANEL HIND DOUAA et mon frère MOHAMED je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de réussite.

Aux personnes avec qui j'ai partagé mes années d'études : AMIRA, HAMIDA, ZINEB AKILA, LAMIA, BOUCHRA, AFFAF, RAZIKA, HALIMA

Je souhaite remercier aussi ma famille et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Imane

Dédicace

Dieu tout puissant merci d'être toujours auprès de moi.

Je dédie ce modeste travail aux être les plus chers à mon cœur:

Le meilleur de tous les pères Ahmed;

Zui m'a soutenu durant toute ma vie ; qui m'a aidé durant mes années d'études ; qui m'a appris à aimer les études et le bon comportement ; pour son amour infini et sa bienveillance jour et nuit.

Je souhaite prouver mon grand remerciement qui ne sera jamais suffisant à lui que j'espère le rendre fière par ce travail.

A ma très chère mère Dahbia ma chandelle de nuit et soleil du jour.

Que nulle dédicace ne puisse exprimer ce que je la dois; pour son amour; sa confiance; son affection et son soutien.

A mon mari Ali pour ses encouragements et sa patience durant la période de mes études; les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour à ton égard.

A mes chers frères Abd El Malik et Abd Errezak

A mes sœurs Zoulikha. Saida et Sara.

A ma très chère amie Asma.

Je souhaite remercier aussi les personnes avec qui j'ai partagé cette année de travail et avec qui j'ai vécu cette expérience: Iman et Kaouther ; à toute ma famille ; mes amies et à tous ceux que j'aime.

Razika

Dédicace

J'aimerais en premier lieu remercier mon dieu Allah qui m'a donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail.

Je dédie ce mémoire à mes chers parents à qui je dois tout, ce travail est le fruit de leur amour, leurs encouragements et sacrifices.

A toi ma mère AÏCHA, qui as choisi de sacrifier tes propres rêves dans le but de voir les miens se réaliser, tu as toujours été une héroïne à mes yeux et mon chère père Ali.

A mes sœurs NAFISA : HOUDA, mes frères TAHAR et FAROUK: vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur de réussite.

Kaouther

Table des matières

Liste des figures	i
Liste des tableaux	ii
Liste d'abréviations	iii
GLOSSAIRE	v
Introduction	1

Partie bibliographique

Partie 1 : Dépression	3
1.1 Historique	4
1.2 Définition.....	4
1.3 Epidémiologie.....	5
1.3.1 La dépression dans le monde :	5
I.4 Formes cliniques	5
I.4.1 Formes évolutives.....	5
1.4.2 Formes symptomatiques	6
1.4.3 Formes trompeuses	7
1.4.4 Forme en fonction du terrain.....	8
1.5 Etiopathologie de dépression.....	9
1.5.1 Facteurs biologiques	9
1.5.2 Facteurs génétiques	12
1.5.3 Facteurs psycho-sociaux	13
1.5.4 Étiologies psychiatriques	14
1.5.5 Étiologies organiques.....	14
1.5.6 Étiologies iatrogènes et toxiques.....	14
1.6 Physiopathologie	15
1.6.1 Les amines biogènes	15
1.6.2 La régulation neuroendocrinienne	16
1.7 Clinique de la dépression.....	16
1.7.1 Signes cliniques	16
1.7.2 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé	17
1.8 Evolution	21
1.8.1 Evolution à court terme.....	22

1.8.2 Evolution à long terme	22
1.9- Retentissement sur la vie du patient et la société	23
1.9.1 Augmentation de la mortalité.....	23
1.9.2- Augmentation de la morbidité	23
1.9.3 -Altération du fonctionnement et de la qualité de vie	24
1.9.4- Coût de la dépression pour la société	25
1.9.5- Moyens alloués à la dépression	25
1.10- La prise en charge psychologique	26
Partie 2: La prescription des Antidépresseurs	27
2.1. La prise en charge.....	28
2.1.1. Objectifs de la prise en charge	28
2.2. Thérapeutiques médicamenteuses : les antidépresseurs	28
2.2.1. Historique.....	28
2.2.2. Définition et découverte.....	29
2.2.3. Classification et mécanisme d'actiondes antidépresseurs (ATD).....	29
2.2.4. Indications et non-indications	37
2.2.5. Voies d'administration.....	37
2.2.6. Pharmacocinétique des antidépresseurs	37
2.2.7. Pharmacodynamie	39
2.2.8. Associations et interactions médicamenteuses	41
2.2.9. Effets indésirables et contre-indications	43
2.2.10. Principales caractéristiques pharmacologiques.....	49
2.2.11. Modalité de début de traitement	49
2.2.12. Prévenir les risques d'automédication	54
2.2.13. Explication de conduite à tenir en cas des effets secondaires.....	55
2.3. Addiction et dépression	57
2.3.1. Comorbidités trouble dépressif/addiction aux substances psychoactives.....	57
2.3.2. Aspects cliniques	58
2.3.3. Aspects thérapeutiques.....	58
2.4. Antidépresseurs et alcool.....	58
2.5. La prescription des Antidépresseurs chez	60
2.5.1.La personne âgée :.....	60
2.5.2. L'enfant et l'adolescent	65

2.5.3. La femme enceinte	70
2.5.4. Chez les bébés	74
2.5.5. Les patients souffrant de douleurs chroniques:.....	74
2.6. Prescriptions d'antidépresseurs hors dépression : efficacité souvent non démontrée.....	75
2.7. Sept antidépresseurs à éviter selon Prescrire	76
2.8. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur.....	77
2.9. Utilisation des antidépresseurs en oncologie : actualités en matière de traitement pharmacologique	78
2.10. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs:.....	78
2.11. Prise en charge pharmacologique d'un épisode dépressif caractérisé :	80
Partie pratique.....	85
1 / Introduction	86
2 / Objectifs	86
3 / Matériels et méthodes	86
4 / résultats et interprétation	86
4-1/ les antidépresseurs disponibles au niveau de pharmacie psychiatrique	86
4-2/ la sorties des antidépresseurs de la pharmacie psychiatrique vers les différents services :.....	89
4-3 /La sortie des AD au niveau de centre de distribution :.....	101
4.4 /Conclusion :	111
5/Nombre de lits au niveau des services de psychiatrie 03/03/2020 :	112
6/La pharmacovigilance	113
Conclusion.....	121
Références bibliographiques :	122
ANNEXES.....	142
Résumé :	149

Liste des figures

Figure 1 : les neurotransmetteurs impliqués dans la dépression [8].....	9
Figure 2 : la neurotransmission synaptique [9]	10
Figure 3 : schématisation des hypothèses expliquant les bases neurobiologiques de la dépression [10]	11
Figure 4 : schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression [17].....	14
Figure 5 : phases évolutives d'un EDM [26]	21
Figure 6 : nombre moyen de jours de travail perdus_ESEMDDeD.....	24
Figure 7 : chronologie des effets d'un antidépresseur d'après Stahl	40
Figure 8 : neurobiologie de l'état dépressif d'après Stahl	81
Figure 9 : mécanisme d'action des ISRS, d'après Stahl.....	81
Figure 10 : Laroxylène 25 mg.....	87
Figure 11 : Clonaprimine 75 mg	87
Figure 12 : Paroxétine 20 mg	88
Figure 13 : Flaxylène LP 75 mg / 37,5 mg.....	88
Figure 14 : distribution des sorties de clomipramine Cp 25 mg.....	90
Figure 15 : distribution des sorties de clomipramine Cp 75 mg	92
Figure 16 : distribution des sorties de l'amitriptyline sol . buv . gtt. 4%	94
Figure 17 : distribution des sorties de l'Amitriptyline Cp 25 mg.....	97
Figure 18 : distribution des sorties de paroxétine 20mg	99
Figure 19 : distribution des sorties de fluoxétine Cp 20 mg	100
Figure 20 : distribution de la sortie de l'escitalopram 20 mg	101
Figure 21 : la quantité des antidépresseurs consommés dans les 4 mois.....	102
Figure 22 : la quantité de l'Amitriptyline Cp 25 mg consommée dans 4 mois.....	104
Figure 23 : la quantité de l'Amitriptyline gtt 4 % consommée dans 4 mois	105
Figure 24 : la quantité de clomipramine Cp 25 mg consommée dans 4 mois	107
Figure 25 : centre de pharmacovigilance	113
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	114
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	115
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	116
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	117
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	118
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	119
Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance.....	120

Liste des tableaux

Tableau 1 : principaux médicaments dépressogènes [18].....	15
Tableau 2 : critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 et le DSM-5 . [24]	18
Tableau 3 : prévention et correction des effets secondaires[194]	56
Tableau 4 : les objectifs du traitement (NIA).....	61
Tableau 5 : Antidépresseurs IRSS IRSS/NA	62
Tableau 6 : Etats dépressifs de l'âge : schéma thérapeutique.....	64
Tableau 7 : les indications de l'hospitalisation.....	65
Tableau 8 : sortie de clomipramine Cp 25 mg de la pharmacie psychiatrique vers les différents services.....	89
Tableau 9 : sortie de clomipramine Cp 75 mg de la pharmacie psychiatrique vers les différents services.....	90
Tableau 10 : sortie de clomipramine sol inj 25 mg /2ml.....	92
Tableau 11 : sortie de l' amitriptyline sol. buv . gttes. 4 %	93
Tableau 12 : sortie de l'amitriptyline Cp 25 mg	95
Tableau 13 : sortie de paroxétine 20 mg	98
Tableau 14 : sortie de fluoxétine 20 mg.....	99
Tableau 15 : sortie de l'escitalopram Cp 10 mg	100
Tableau 16 : sortie des antidépresseurs consommées dans le centre de distribution	102
Tableau 17 : sortie de l'Amitriptyline Cp 25 mg dans le centre de distributon.....	103
Tableau 18 : sortie de l' Amitriptyline gtte 4% dans le centre de distribution.....	104
Tableau 19 : sortie de clomipramineCp 25 mg dans 4mois dans le centre de distribution	105
Tableau 20 : nombre de lits au niveau des services de psychiatrie	112

Liste d'abréviations

5HT: sérotonine.

5-MOP : 5- méthoxypsoralène.

A

ACTH: adrénocorticotrophine.

AD: antidépresseur.

ALAT : l'alanine aminotransférase.

Afssaps : L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ASAT : aspartate aminotransférase.

ATC: Antidépresseurs tricycliques.

AVC: accident vasculaire cérébral.

B

BDNF: Brain Derivated Neurotrophic Factor.

BMJ : le British Medical Journal

C

CHU: centre hospitalier universitaire.

CIM : Classification internationale des maladies.

CRH: corticotropin-releasing hormone.

D

DA: dopamine.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

E

EDM: épisode dépressif majeur.

EHS : établissement hospitalier spécialisé.

EI : effet indésirable.

ETP: éducation thérapeutique.

F

FDA : le Food and Drug Administration

H

HPA: hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

I

IMAO: Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

IMAGe : « Info-médicaments en allaitement et grossesse »
ISRS: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
ISRSNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline.
ISQ : l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)

M

MAO: monoamine oxydase.

N

NA: noradrénaline.

NCS-R: National Comorbidity Survey-Replication

NMDA: N-méthyl-D-aspartate.

NIA : National Institute on Aging

O

OMS: organisation mondiale de la santé.

P

PIB : Produit Intérieur Brut

R

RAMQ : la Régie de l'assurance maladie du Québec

S

SAD : syndrome automnal dépressif.

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors.

T

TCC: thérapies cognitivo comportementales.

TCA : Trouble du Comportement Alimentaire

TOC : Les troubles obsessionnels compulsifs

TQ: temps de quick

U

USA: United States of America.

V

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

GLOSSAIRE

La dépression mélancolique: Le mot mélancolie vient du grec melas kholê qui signifie "bile noire". Dès l'antiquité, on pensait que l'excès de cette bile empoisonnait les patients, les rendant malheureux et dépressifs.

Humeur : L'humeur est un état d'âme persistant. Il peut avoir une connotation positive ou négative.

La sémiologie: a pour objet tout système de signes, quelle qu'en soit la substance, quelles qu'en soient les limites: les images, les gestes, les sons mélodiques, les objets et les complexes de ces substances que l'on retrouve dans des rites, des protocoles ou des spectacles constituent, sinon des « langages », du moins des systèmes de signification (R. Barthes, Le Degré zéro de l'écriture, Éléments de sémiologie).

Episodes dépressifs: Un épisode dépressif survient de façon isolée alors que les symptômes n'étaient pas présents auparavant ou qu'ils étaient contenus par un traitement. On parle d'épisode ou de phase dépressive (ou « épisode dépressif caractérisé », EDC). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'épisode dépressif peut concerner tous les types de dépression : de la dépression légère.

Dysthymie: est un trouble de l'humeur, chronique et persistant, impliquant un spectre dépressif.

Mélancolie typique: est une psychose endogène (qui ne présente pas de facteur déclenchant extérieur) : le malade présente des idées délirantes d'un type particulier. Mélancolie : autoaccusation et automutilation.

Hallucinations: correspond à un trouble des sens qui a pour conséquence d'entendre ou de voir des choses qui n'existent pas en réalité.

Mélancolie stuporeuse: est une forme de dépression sévère, la plus grave d'entre elles.

Anxiété: est un état psychologique et physiologique caractérisé par des composants somatiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux. En l'absence ou en présence de stress psychologique, l'anxiété peut créer des sentiments envahissants de peur, d'inquiétude et de crainte.

Un trouble bipolaire : Les troubles bipolaires, qui sont aussi connus sous le nom de psychose maniacodépressive, sont des maladies qui entraînent des dérèglements de l'humeur se manifestant par des phases tant de dépression que d'excitation (manies).

Post-partum: Période s'étendant de l'accouchement au retour de couches (réapparition des règles).

Neurotransmetteurs: est une molécule chimique qui assure la transmission des messages d'un neurone à l'autre, au niveau des synapses.

Seconds messagers sont: des molécules permettant la transduction d'un signal provenant de l'extérieur d'une cellule, vers l'intérieur ou la surface de celle-ci. Généralement un ligand (une hormone) se lie à un récepteur membranaire.

Glucocorticoïdes : Les glucocorticoïdes sont des corticoïdes qui ont une action sur le métabolisme protidique et glucidique. Les glucocorticoïdes naturels sont la cortisone et le cortisol.

La schizophrénie: est un trouble mental sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques.

Maladie de Parkinson: est une maladie neurodégénérative qui se manifeste par la destruction de neurones à dopamine de la substance noire du cerveau.

Syndrome de Cushing: est défini précisément comme une Hypercortisolémie chronique.

Un syndrome de sevrage: Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique.

Les amines biogènes : sont un groupe de composés organiques d'origine biologique ayant un faible poids moléculaire. Elles existent sous différentes structures chimiques possédant au minimum un groupement amine. La structure chimique peut être aliphatique, aromatique ou hétérocyclique.

Hypothyroïdie : est une situation pathologique d'imprégnation insuffisante de l'organisme en hormones thyroïdiennes.

Bradypsychie: ralentissement des fonctions cognitives d'un individu.

Anorexie: correspond à une perte d'appétit, empêchant le patient de se nourrir. Si celle-ci devient chronique, elle peut devenir mortelle, par manque de nutriments dans le corps.

Syncope: Perte de connaissance brève, complète, brutale et réversible, consécutive à une diminution de l'oxygénation cérébrale.

Psychoanaleptiques : ou psychostimulants sont des substances psychotropes considérées comme des excitants psychiques, qui accélèrent l'activité du système nerveux et stimulent l'humeur.

Neutropénie: désigne un trouble du système sanguin caractérisé par une baisse plus ou moins conséquente du taux de granulocytes neutrophiles,

Agranulocytose: est l'absence de certains globules blancs dans le sang (les granulocytes neutrophiles) qui font partie du système de défense de l'organisme contre les maladies. L'agranulocytose entraîne divers symptômes tels que de la fièvre, et des symptômes ORL (angine notamment).

Aplasia médullaire: est l'arrêt de production de cellules sanguines qui sont normalement synthétisées au sein de la moelle osseuse.

Les troubles obsessionnels compulsifs : (TOC) font partie des troubles anxieux. Ils se caractérisent à la fois par des obsessions, qui sont des pensées envahissantes qui génèrent peurs et angoisses, et des compulsions, comme une envie irrésistible de réaliser des gestes répétitifs ou des actes mentaux comme compter ou réciter intérieurement une phrase.

La synapse: est la région d'interaction entre deux cellules nerveuses qui permet le passage d'un signal.

Syndrome confusionnel: se caractérise pour une désorganisation des capacités cognitives et comportementales d'un individu en l'absence de toute lésion cérébrale.

Le noyau accumbens: est une région du cerveau impliquée dans le circuit de la récompense et la dépendance aux drogues.

Hypomanie: est un trouble psychiatrique qui se manifeste par une excitabilité ou une exaltation d'apparition transitoire.

Apathie: une absence d'énergie, incapacité à réagir, mollesse.

Une somnolence: est le premier stade de l'endormissement. Cet état se caractérise par un profond besoin de dormir.

Syndromes de Stevens-Johnson: est une maladie orpheline grave, de survenue brutale, et potentiellement mortelle. C'est une maladie souvent provoquée par des médicaments, surtout les sulfamides, touchant la peau et les membranes muqueuses, forme grave d'érythème polymorphe.

Glaucome: est une maladie chronique provoquée par la destruction progressive des fibres du nerf optique sous l'influence de divers facteurs dont le plus fréquent est l'élévation anormale de la pression intraoculaire.

Une tachycardie: un rythme cardiaque trop rapide au repos, à plus de 90 battements par minute chez l'adulte, la fréquence "normale" étant située environ entre 60 et 90 battements par minute.

Introduction

La dépression, maladie mentale la plus fréquente, représente un problème majeur de santé publique : près d'une personne sur cinq a souffert, souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. Malgré des avancées en matière de dépistage et la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques, la dépression entraîne de nombreuses complications. Selon l'OMS, en 2020, elle deviendrait la 2ème cause d'invalidité à travers le monde derrière les pathologies cardiovasculaires.

Depuis les années 90, l'utilisation des antidépresseurs s'est accrue, notamment grâce au développement de molécules de maniement plus aisé, faisant passer le traitement de la dépression du secteur hospitalier au secteur libéral. De plus, la compréhension des troubles dépressifs a aujourd'hui évolué : d'une perspective à court terme focalisée sur l'épisode dépressif, une évolution à long terme est envisagée. En effet, la moitié des patients ayant eu un épisode dépressif récidivent dans les deux années qui suivent, 20% des cas deviennent chroniques. En favorisant l'observance, en vérifiant les interactions médicamenteuses, en contribuant à une meilleure gestion des effets indésirables, l'intervention du pharmacien d'officine est reconnue comme étant positive dans le suivi des patients hypertendus, diabétiques, asthmatiques ou ayant une dyslipidémie.

La première partie de ce travail sera consacrée à la description de la pathologie dépressive en termes épidémiologiques et physiopathologiques.

La deuxième partie s'intéressera à la classification et la prescription des antidépresseurs.

La partie pratique on étudie les chiffres des antidépresseurs au niveau hospitalier.

Partie 1

La dépression

1.1 Historique

Le terme de « dépression » en lui-même est dérivé du latin deprimere, « se décourager ». Dès le XIV^e siècle, « depress » signifiait subjurer ou rabaisser les esprits.

Il est utilisé en 1665 par l'auteur britannique Richard Baker dans son ouvrage *Chronicle* pour désigner quelqu'un ayant une grande « dépression de l'esprit », et par l'auteur également britannique Samuel Johnson désignant un sens similaire en 1753.

Le terme est également utilisé dans les domaines météorologique et économique.

Un premier usage désignant un terme psychiatrique est effectué par le psychiatre français Louis Delasiauve en 1856, et, dès les années 1860, fait son apparition dans les encyclopédies médicales pour déterminer une diminution physiologique et métaphorique de la fonction émotionnelle. [1].

La première version du DSM (DSM-I, 1952) contient le terme de « réaction dépressive » et le DSM-II (1968) celui de « névrose dépressive », définie en tant que réaction excessive à un conflit interne ou à un événement identifiable, inclut également un type de psychose maniaco-dépressive accompagnant les troubles affectifs majeurs

Au milieu du XX^e siècle, des chercheurs ont suggéré que la dépression était causée par un mauvais équilibre chimique des neurotransmetteurs cérébraux, une théorie basée sur des observations effectuées dans les années 1950.

Le terme de « trouble dépressif majeur » est intronisé par un groupe de cliniciens américains durant les années 1970 comme critère diagnostique basé sur des niveaux de symptômes et est incorporé dans le DSM-III en 1980

Pour maintenir une définition similaire, le CIM-10 utilise le même critère, avec seulement deux petites différences, mais en utilisant le diagnostic du DSM, celui d'« épisode dépressif léger », avec l'ajout des catégories de dépression modérée à sévère.

Les nouvelles définitions de la dépression ont été de loin acceptées, mais avec certaines contradictions et points de vue différents. Certains arguments empiriques optaient pour un retour au diagnostic de la mélancolie. Quelques critiques dans l'extension du diagnostic, liées au développement et à la vente croissante des antidépresseurs et au modèle biologique depuis la fin des années 1950, ont été faites. [1]

1.2 Définition

L'humeur : d'après J.Delays « c'est une Disposition fondamentale, riche de toutes instances émotionnelles et instinctive qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » [2]

« Déprimer », étymologiquement, signifie « rabaisser ».

La dépression, est un trouble mental caractérisé par des épisodes de baisse d'humeur (tristesse) accompagnée d'une faible estime de soi et d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables par l'individu.

Cet ensemble de symptômes (syndrome, individualisé et anciennement classifié dans le groupe des troubles de l'humeur par le manuel diagnostique de l'association américaine de psychiatrie).

La dépression est une condition handicapante qui peut retentir sur le sommeil, l'alimentation et la santé en général avec notamment un risque de suicide dans les cas les plus graves (surtout dans la dépression mélancolique), ainsi que sur la famille, la scolarité ou le travail. [3]

La dépression affecte majoritairement la psychologie, soit l'humeur et le comportement, mais elle peut aussi s'exprimer par des troubles physiques. C'est pourquoi une personne dépressive peut être plus vulnérable aux infections, son système immunitaire étant affaibli. [4]

1.3 Epidémiologie

1.3.1 La dépression dans le monde :

Suivant l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression est la deuxième cause d'handicap. Elle se situe au quatrième rang des maladies en termes de coût financier par maladie. Selon les prévisions, en 2020, ce trouble se situera à la seconde place en termes de coût parmi les différentes maladies, quels que soient l'âge et le sexe. Aujourd'hui, il se situe déjà au deuxième rang pour la catégorie d'âge de 15 à 44 ans pour les deux sexes. Le suicide en est l'issue la plus tragique. On compte chaque année au niveau mondial 800 000 morts par suicide.

La dépression peut survenir dans n'importe quelle catégorie socio-professionnelle, à tous les âges, deux fois plus souvent chez la femme que chez l'homme et dans n'importe quelle ethnie. Chaque année, plus de 350 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde et seuls 25 % d'entre elles peuvent avoir accès à des traitements efficaces.

Globalement, les résultats montrent une prévalence de l'épisode dépressif sur un an aux environs de 7 %. La prévalence sur six mois est aux environs de 5 %. Sur la vie entière, cette prévalence est à 15 % : au cours de leur vie 15 % d'entre nous ont été, sont ou seront déprimés.

Ceci ne doit évidemment pas être confondu avec le fait que nous connaissons tous des moments de découragement avec des symptômes dépressifs : la dépression induit une rupture durable dans la vie familiale, affective et sociale.

Certaines données épidémiologiques laissent supposer que la dépression est devenue plus fréquente depuis la seconde guerre mondiale, touchant des individus de plus en plus jeunes. Certains proposent des explications sociales (vie de plus en plus stressante), d'autres avancent des hypothèses génétiques (modification du génome des populations contemporaines).

En réalité, la question reste ouverte. La seule étude (dite de Stirling County et menée aux USA) effectuée à quarante ans d'intervalle (1952, 1970 et 1992) sur une même population avec les mêmes méthodes de diagnostic indique plutôt une décroissance de la prévalence de la dépression : 5,3 % en 1952, 5,3% en 1970 et 2,9 % en 1992 ! [5]

I.4 Formes cliniques

I.4.1 Formes évolutives

Certains syndromes dépressifs présentent une évolution dans le temps différente de l'épisode dépressif majeur. [6]

1.4.1.1 Dépressions brèves récurrentes

Elles sont caractérisées par leur brièveté, environ 3 jours. Cependant, la sémiologie est complète. Ces épisodes dépressifs sont caractérisés par leurs récurrences (un ou deux accès par mois) et leur sévérité associée à un haut risque suicidaire. [6]

1.4.1.2 Dysthymie et dépression chronique

La dysthymie ou trouble dysthymique correspond à une humeur dépressive d'intensité modérée et d'évolution subaiguë volontiers supérieure à 2 ans.

La dépression chronique, dont la dysthymie est une forme particulière, correspond à un épisode dépressif dont la durée est supérieure à 2 ans. [6]

1.4.1.3 Dépression saisonnière

Ce type de dépression est caractérisé par sa récurrence en fonction des saisons : l'épisode débute en octobre ou novembre et dure environ 3 à 4 mois, ce qui correspond à la période hivernale où la luminosité est minimale. Ces épisodes touchent préférentiellement la femme d'âge moyen. Le traitement repose habituellement sur la photothérapie. [6]

1.4.2 Formes symptomatiques

1.4.2.1 Mélancolie typique

L'accès mélancolique réalise une forme prononcée d'état dépressif aigu. Elle est caractérisée par l'intensité de la douleur morale, l'importance du ralentissement psychomoteur, l'asthénie majeure et l'aboulie complète qui peut entraver les actes élémentaires de la vie et aboutir à une incurie.

Le contenu des pensées est foncièrement négatif et le désintérêt total: l'autodépréciation est systématique et sans appel, marquée à un degré de plus par des idées d'autoaccusation ou d'indignité aboutissant à une culpabilité et à un sentiment de honte qui appelle à une punition. Le sujet a souvent la conviction d'être incurable. [6]

1.4.2.2 Dépression délirante

L'existence d'idées délirantes ou d'hallucinations au cours d'un accès dépressif n'est pas rare et, bien qu'elles ne témoignent aucunement d'une pathologie psychotique sous-jacente, elles constituent un facteur majeur de gravité de l'épisode. Ainsi, les convictions dépressives négatives donnent naissance à de véritables constructions délirantes. [7]

1.4.2.3 Mélancolie stuporeuse

Lorsque le ralentissement psychomoteur est d'intensité maximale, l'inhibition aboutit à une immobilité avec mutisme, impossibilité de s'alimenter voire de s'hydrater. Le patient est prostré, le visage figé, les yeux exprimant souvent une angoisse majeure et une douleur morale intense. Cette forme de dépression engage le pronostic vital d'autant que la déshydratation est rapide et le raptus suicidaire possible. Elle nécessite une prise en charge en urgence et un traitement rapide, le plus souvent par électroconvulsivothérapie. [6]

1.4.3 Formes trompeuses

1.4.3.1 Dépression anxieuse ou agitée

Dépression et anxiété sont deux troubles fréquemment associés. Ainsi, les sujets présentant un trouble anxieux ont plus de risque de développer un épisode dépressif.

Cependant, l'existence de symptômes anxieux peut être strictement contemporaine de l'épisode dépressif et s'y limiter.

La dépression anxieuse correspond à un syndrome dépressif avéré au cours duquel les manifestations anxieuses dominent le tableau clinique, induisant une subagitation, voire une agitation, à la fois motrice et psychique désordonnée. Cette forme est marquée par un risque important de passage à l'acte suicidaire. [6]

1.4.3.2 Dépression hostile

Dans certaines dépressions prédominent l'irritabilité, la susceptibilité, l'opposition et l'agressivité. Ces aspects caractériels peuvent remplacer l'humeur dépressive, notamment chez l'enfant et l'adolescent, comme le soulignent les critères diagnostiques du DSM IV-TR. Mais un comportement d'hostilité associé à l'humeur dépressive peut être observé, caractérisant la dépression hostile au sens restreint que l'on retrouve parfois chez le sujet âgé. [6]

1.4.3.3 Dépression masquée

La dépression est dite masquée lorsque les troubles somatiques participant à sa sémiologie sont prévalents et occultent les signes psychiques dépressifs qui sont discrets : troubles du sommeil, de l'appétit, de la libido ou asthénie. La symptomatologie peut être dominée par des douleurs sans étiologie organique avérée : céphalées, rachialgies, douleurs abdominales, périnéales ou faciales. Cette forme de dépression pose des difficultés de diagnostic différentiel avec les troubles fonctionnels. [6]

1.4.3.4 Dépression mixte

Dans le cadre d'un trouble bipolaire, on peut observer des accès au cours desquels s'associent des symptômes hypomaniaques ou maniaques et des symptômes dépressifs. La seule présence d'une humeur dépressive au cours d'un accès maniaque ne permet cependant pas de poser ce diagnostic. C'est la persistance d'une humeur dépressive et d'idées pessimistes et auto-dépréciatrices qui permet d'évoquer un épisode mixte. [6]

1.4.4 Forme en fonction du terrain

1.4.4.1 Dépression du post-partum

Il faut différencier le post-partum blues, la dépression du post-partum et la dépression maternelle postnatale.

□ Post-partum blues :

Il correspond à une dysphorie transitoire qui apparaît entre le 3^e et le 5^e jour après l'accouchement et doit disparaître en quelques jours avec restitution ad integrum. Sa persistance et surtout son aggravation appellent à la vigilance car ils constituent un risque de survenue d'une psychose puerpérale. [6]

□ Dépression du post-partum et dépression maternelle postnatale :

La dépression du post-partum survient dans le premier mois qui suit l'accouchement (habituellement vers la 3^e semaine). De son côté, la dépression maternelle postnatale (2^e au 12^e mois du post-partum) touche environ 10 % des femmes après l'accouchement et sa sémiologie atypique comprend habituellement une dysphorie anxieuse marquée par une irritabilité et associée à des symptômes dépressifs plutôt modérés. [6]

1.4.4.2 Dépression de l'enfant et de l'adolescent

Chez l'enfant et l'adolescent, l'humeur dépressive peut être remplacée par une humeur morose et une irritabilité, par ailleurs, une absence de prise de poids en période de croissance est à considérer comme une perte de poids.

Plus particulièrement, au cours d'une dépression de l'adolescent, on observe plus fréquemment que chez l'adulte une hypersomnie et une hyperphagie. [6]

1.4.4.3 Dépression du sujet âgé

Bien que la prévalence des épisodes dépressifs majeurs soit moindre après 65 ans que chez l'adulte jeune, le médecin est de plus en plus souvent confronté à ce type de trouble, du fait du vieillissement de la population.

En outre, les tentatives de suicide sont plus fréquentes et aboutissent plus souvent au suicide «réussi» en raison d'une intention létale plus forte chez le sujet âgé et d'un terrain plus fragile.

[6]

1.5 Etiopathologie de dépression

1.5.1 Facteurs biologiques

L'étiologie neurobiologique de la dépression repose sur le fait que l'humeur soit régulée par l'activité cérébrale.

Différentes théories ont été explorées, dont celle d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs, impliquant le système monoaminergique et celle impliquant les systèmes Neuroendocriniens. [8]

1.5.1.1 Principales théories autour des monoamines

Les hypothèses concernant les mécanismes biochimiques de la dépression impliquent pratiquement tous les neurotransmetteurs ; Cependant, ce sont les hypothèses monoaminergiques qui suscitent le plus d'intérêt. Ainsi, les neurotransmetteurs les plus couramment impliqués sont la noradrénaline (NA), la sérotonine (5-HT) et la dopamine(DA).[8]

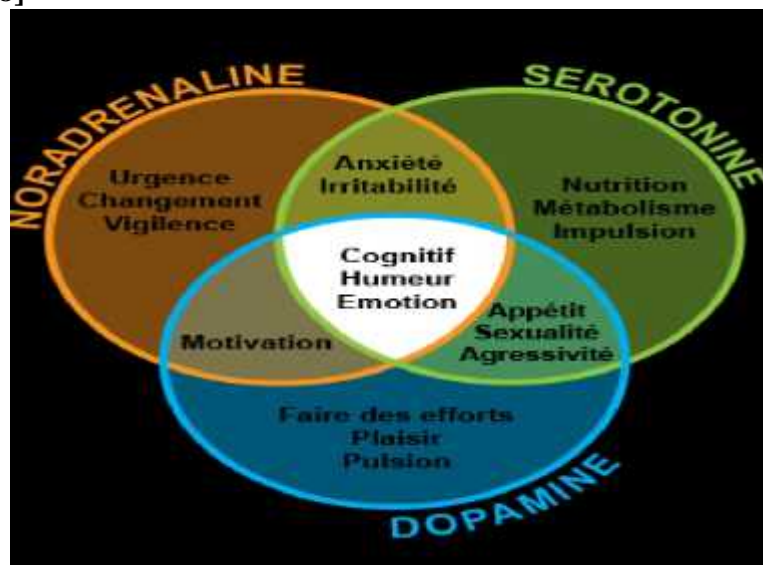


Figure 1 : les neurotransmetteurs impliqués dans la dépression [8]

Rappel sur la neurotransmission synaptique :

Dans le neurone pré synaptique, les neurotransmetteurs sont synthétisés à partir d'acides aminés : la tyrosine (NA) et le tryptophane (5-HT), puis stockés dans des vésicules.

L'arrivée d'un potentiel d'action va alors entraîner la fusion des vésicules et la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Le neurotransmetteur suit 3 évolutions possibles :

1-recapture par une protéine de transport spécifique.

2- métabolisation par une monoamine oxydase (MAO) menant à son inactivation.

3- liaison à des récepteurs post-synaptiques, qui couplés à des canaux ioniques ou à des enzymes membranaires, activent la 1ère étape de la transduction du signal ; ou liaison à des récepteurs pré synaptiques (autorécepteurs) ayant un rôle de rétrocontrôle négatif sur la libération des neurotransmetteurs.

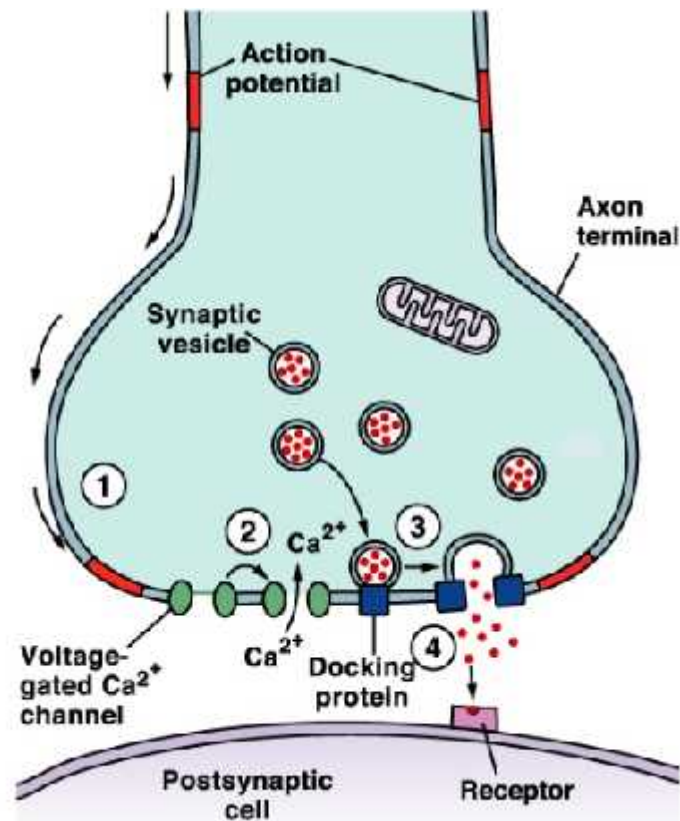


Figure 2 : la neurotransmission synaptique [9]

□□Hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique, première théorie majeure de la dépression, propose un déficit en 5-HT et/ou en NA

Cette théorie fut appuyée par la découverte que de nombreux antidépresseurs provoquent une augmentation à court terme des niveaux synaptiques des monoamines.

Cependant, elle ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de la dépression puisque l'efficacité des antidépresseurs est observée en clinique après quelques semaines de traitement, alors qu'ils augmentent immédiatement le taux de monoamines intra synaptique.

□□Hypothèse des récepteurs des monoamines

Face à ce constat, une seconde hypothèse basée sur les récepteurs des neurotransmetteurs a été émise.

La dépression serait due à un fonctionnement anormal des récepteurs des monoamines:

La diminution de la concentration de neurotransmetteurs entraînerait une augmentation du nombre des récepteurs monoaminergiques post-synaptiques ainsi qu'une hypersensibilité anormale de ces récepteurs (« up-régulation ») conduisant à une mauvaise propagation du signal de transduction.

Ainsi, un traitement chronique par antidépresseurs provoquerait une désensibilisation des récepteurs par diminution de leur expression, dans une évolution superposable au retard de l'apparition de l'action antidépressive des molécules. La désensibilisation de certains récepteurs conduirait au retard d'apparition des effets thérapeutiques, tandis que la désensibilisation d'autres récepteurs pourrait réduire les effets indésirables dans le temps.

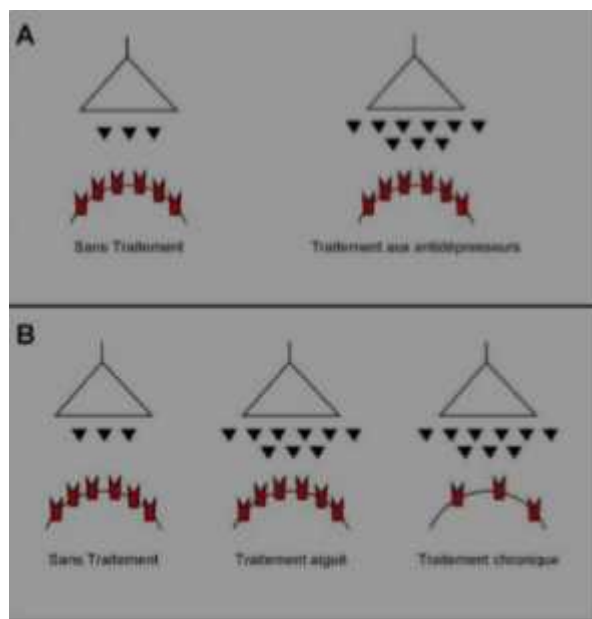


Figure 3 : schématisation des hypothèses expliquant les bases neurobiologiques de la dépression [10]

A : Hypothèse monoaminergique.

B : Hypothèses des récepteurs des monoamines, modifié à partir de Stahl.

□□ Hypothèse monoaminergique de l'expression génique

Cependant, le temps requis pour les modifications de sensibilité des récepteurs est plus court que les délais d'action des antidépresseurs visualisés cliniquement.

Selon cette nouvelle théorie, la dépression reposerait sur un déficit fonctionnel des systèmes monoaminergiques au niveau des seconds messagers, conduisant à la formation des facteurs de transcription intracellulaire contrôlant la régulation génique.

C'est ainsi que le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) pourrait être le responsable d'un possible défaut de signal de transduction. Ce gène maintient la viabilité des neurones cérébraux et plus particulièrement des neurones sérotoninergiques, mais sous l'effet du stress, il est réprimé entraînant l'atrophie voire l'apoptose des neurones de l'hippocampe, structure contrôlant l'humeur et les activités d'apprentissage et de mémoire

Cette dernière hypothèse apporte une explication sur la durée d'administration des antidépresseurs nécessaire pour observer des effets cliniques.

1.5.1.2 Théorie neuroendocrinienne

En cas de stress, l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPA) est activé

L'hypothalamus produit la corticotropin-releasing hormone (CRH) qui est véhiculée jusqu'à l'hypophyse où elle stimule la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH), qui stimule à son tour la synthèse de cortisol par les glandes surrénales.

Pour prévenir des effets délétères des glucocorticoïdes circulants, l'axe HPA est régulé par rétrocontrôle négatif par des récepteurs sensibles aux glucocorticoïdes.

Chez les sujets atteints de dépression, une hyperactivité de l'axe HPA a été observée.

L'hypothèse d'une désensibilisation du système de rétrocontrôle négatif a été posée, car le cortisol est incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH.

On observe alors très souvent, une hypertrophie des surrénales accompagnée d'une hypercortisolémie.

Ces modifications pathologiques pourraient constituer un indice des épisodes dépressifs accumulés dans le temps. [11]

1.5.1.3 Théorie de la neurogenèse :

Doué de plasticité, le cerveau connaît d'incessants remaniements structuraux et fonctionnels. La dépression serait associée à une diminution de la neurogenèse.

En effet, le stress et l'augmentation des corticoïdes la diminuent alors que d'autres facteurs tels que l'exercice et la prise d'antidépresseurs, l'augmentent.

Les études de neuro-imagerie ont montré que les sujets atteints de dépression présentent des modifications structurales d'aires cérébrales notamment au niveau du système limbique, système recevant des signaux de neurones sécrétant de la NA et de la 5-HT. [12]

1.5.1.4 Théorie chrono biologique :

Il est rapporté une plus grande fréquence de dépression à l'automne et l'hiver, lorsque les heures d'ensoleillement diminuent. Ces observations posent la question d'anomalies chrono biologiques associées à la dépression.

En effet, des études ont montré des modifications significatives de la sécrétion de mélatonine chez les personnes atteintes. La mélatonine est une neuro-hormone régulant le sommeil.

Elle est synthétisée à partir de la 5-HT et sécrétée par l'hypophyse selon un rythme circadien : maximale en début de nuit et minimale le jour.

Le principal facteur qui influe sa sécrétion est la lumière dont il a été démontré qu'elle pouvait bloquer sa sécrétion. [13]

1.5.2 Facteurs génétiques :

Des études d'épidémiologie génétique ont été mises en place afin de confirmer que la maladie est plus fréquente que, ne le voudrait le hasard au sein d'une même famille. Ainsi, la prévalence sur la vie entière est environ deux à trois fois plus élevée chez les apparentés de premier degré d'un patient souffrant de dépression qu'en population générale.

Toutefois, il peut être difficile de distinguer le caractère héréditaire de l'environnement dépressogène défavorable. [14]

Cependant, bien que l'implication des facteurs de vulnérabilité génétique au cours d'une dépression ne semble plus discutable, la majorité des méthodes utilisées en génétique classique échoue à mettre en évidence un modèle de transmission ou des gènes candidats. La dépression serait favorisée par l'effet additif de nombreux gènes de susceptibilité. Les liens les plus robustes ont été trouvés avec le gène 5-HTTLPR codant pour le transporteur de la sérotonine.

Il existe deux formes alléliques dites longues et courtes ; l'allèle court étant associé à un risque supérieur de développer un état dépressif dans des circonstances stressantes. [15]

La dépression ne serait pas, à proprement parler, une maladie héréditaire ; il existerait des «gènes de prédispositions» c'est à dire des gènes qui exposeraient à un risque d'apparition de dépression, conférant une vulnérabilité en interaction avec l'environnement.

1.5.3 Facteurs psycho-sociaux

1.5.3.1 Évènements de vie

Les évènements de vie sont définis comme tout fait impliquant un changement pour le patient, qu'il soit ponctuel ou qu'il définisse une situation durable. On distingue alors 2 types d'évènements:

☐☐ **Des évènements prédisposant** : évènements précoces (survenus dans l'enfance), générateurs de vulnérabilité. On retrouve principalement des pertes parentales précoces ou des évènements psycho traumatiques (tels des abus sexuels...).

☐☐ **Des évènements déclenchant** : évènements survenus à proximité du trouble.

Les patients dépressifs rapportent en moyenne trois fois plus d'évènements de vie dans les six mois précédant le début des troubles [13].

1.5.3.2 Théorie cognitive

Cette théorie de la dépression, est envisagée sous l'angle du traitement de l'information par l'individu.

Ces altérations du traitement de l'information font que l'individu aura une vision négative du monde. Son attention portera davantage sur les stimuli à caractères négatifs et, dans son Filtrage de l'information, il tendra à interpréter des informations neutres comme négatives. L'accumulation d'évènements négatifs rendrait ce mode de fonctionnement cognitif de plus en plus automatique, ce qui favoriserait l'apparition d'une dépression. [16]

Finalement, la dépression résulterait d'une incapacité, à un moment donné, d'apporter une réponse adaptée à un stress, dont pourrait témoigner une baisse de la neurogenèse, liée à un déficit en facteurs neurotrophiques et ayant pour conséquence un défaut de transmission monoaminergique.

La Figure 4 ci-dessous résume les bases de la physiopathologie de la dépression développée précédemment.

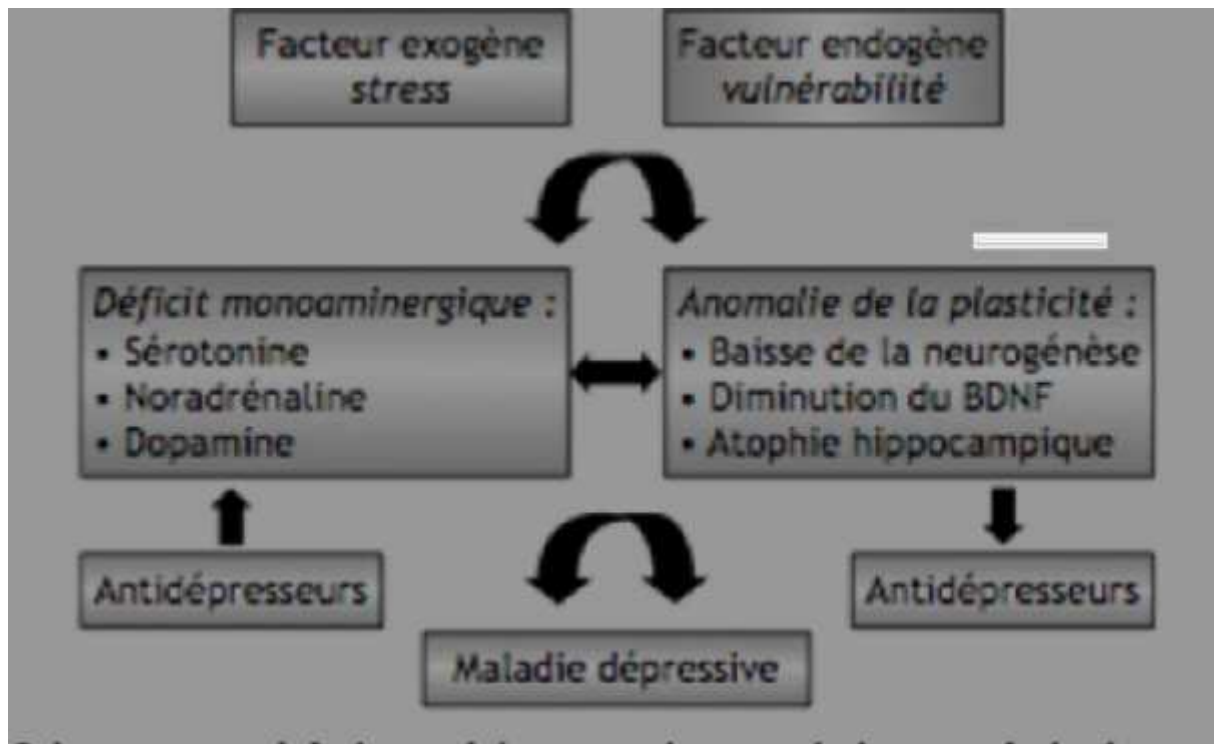


Figure 4 : schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression [17]

1.5.4 Étiologies psychiatriques

Ce sont principalement des troubles de la personnalité, des troubles anxieux ou encore des troubles psychotiques tels que la schizophrénie ; mais également d'autres pathologies comme les troubles des conduites alimentaires, troubles du sommeil...

1.5.5 Étiologies organiques

Elles s'expliquent par 2 mécanismes :

□□ par altération directe des bases de l'humeur avec modification des facteurs cérébraux

*Pathologies neurologiques : maladie de Parkinson, épilepsie, maladies vasculaires cérébrales, tumeurs cérébrales, maladie de Huntington.

*pathologies endocriniennes : hypothyroïdie, syndrome de Cushing, maladie d'Addison, diabète...

□□ par retentissement indirect sur l'humeur : compte tenu de la gravité de la pathologie et de son impact physique tel que douleurs, handicap, atteinte de l'image corporelle... Un syndrome dépressif est alors rencontré chez 20% des patients souffrant d'une maladie organique sévère (cancers, VIH et aussi des traumatismes médicaux aigus tels que des infarctus, AVC..).

1.5.6 Étiologies iatrogènes et toxiques

Certains médicaments ont un potentiel dépressogène. Il est donc indispensable de rechercher l'instauration récente d'un traitement chez un patient déprimé (ou son arrêt, si les troubles sont

en relation avec un syndrome de sevrage), d'autant qu'il n'a pas d'antécédents de troubles de l'humeur. En dehors des psychostimulants lors d'un sevrage trop brutal, nous retrouvons les médicaments suivants présentés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 1 : principaux médicaments dépressogènes [18]

Classe thérapeutique	Médicaments
Antihypertenseurs	Réserpine, Clonidine, Alpha-méthyl-dopa Béta-bloquants Lipophiles
Glucocorticoïdes	Interférons alpha.
Anti-infectieux	Efavirenz, Méfloquine
Anti-acnéique	Isotrétinoïne
Traitements hormonaux	Progestatifs
Anti-H2	Cimétidine
Myorelaxant	Baclofène
Antiparkinsonien	L-dopa, Rasagiline, Sélégiline

Enfin, en dehors des médicaments, la dépression peut aussi être consécutive à la prise de toxiques, le plus fréquent étant l'alcool. Environ un patient alcoolique sur deux présente un Syndrome dépressif.

1.6 Physiopathologie

Nos connaissances en matière de physiopathologie de la dépression peuvent être regroupées en 2 grands axes : le rôle des amines biogènes d'une part et le rôle de la régulation neuroendocrinienne d'autre part. [19]

1.6.1 Les amines biogènes

La noradrénaline et la sérotonine sont les 2 neurotransmetteurs les plus impliqués dans les troubles de l'humeur. Pratiquement tous les antidépresseurs sont associés à une action sur l'un. L'autre ou les deux.

La dépression est corrélée à des taux faibles de sérotonine dans la fente synaptique.

Il est difficile de connaître le rôle respectif de ces deux systèmes. En fait, les médicaments agissant sur la sérotonine n'ont aucune action antidépressive si les neurones noradrénergiques sont détruits, et inversement. [19]

L'intrication des deux systèmes dans la genèse de la dépression est probable.

L'hypothèse la plus récente postule que des taux faibles de sérotonine permettraient aux taux anormaux de noradrénaline de provoquer une dépression. L'acétylcholine joue également probablement un rôle dans la mesure où certaines substances cholinomimétiques sont

capables d'induire une dépression. Notons enfin que de récents travaux mettent également en cause le système dopaminergique, notamment dans les formes délirantes. [19]

1.6.2 La régulation neuroendocrinienne

Une des plus anciennes observations de la psychiatrie biologique consiste en la découverte d'une corrélation entre une hypersécrétion du cortisol et un syndrome dépressif. Les études les plus récentes semblent impliquer un fonctionnement anormal des récepteurs hippocampiques au cortisol.

On sait également depuis longtemps que les troubles thyroïdiens sont souvent associées aux troubles de l'humeur à un tel point que la recherche d'une hypothyroïdie chez un patient déprimé est monnaie courante.

Certains chercheurs se penchent sur la question d'une maladie auto-immune affectant à la fois l'humeur et la fonction thyroïdienne.

Plus récemment, des recherches ont permis de déceler une diminution de la production d'hormone de croissance pendant le sommeil chez les sujets déprimés. Cette découverte pourrait être importante car la mise en évidence d'un marqueur neuroendocrinien de la dépression (les troubles du sommeil sont présents dans toutes les formes de dépression) apporterait un complément appréciable au diagnostic clinique. [19]

1.7 Clinique de la dépression

1.7.1 Signes cliniques

L'épisode dépressif associe la présence de symptômes psychiques et somatiques persistant depuis au moins deux semaines et s'inscrivant comme une rupture avec le comportement habituel du sujet.

La séméiologie de l'épisode dépressif caractérisé correspond à l'association de trois grands symptômes : une humeur dépressive, un ralentissement psychomoteur et des signes somatiques associés. [20]

1.7.1.1 Humeur dépressive persistante

Elle correspond à la caractéristique principale de la dépression. Une tristesse pathologique s'installe chez l'individu, associée à une violente douleur morale, un pessimisme de soi et du monde, une perte d'estime de soi, une autodévalorisation et une culpabilité.

D'installation progressive, les premières manifestations se traduisent par une hyperréactivité émotionnelle négative dans des situations de vie quotidienne s'accompagnant souvent d'épisodes de pleurs incontrôlables.

Des symptômes anxieux accompagnent fréquemment l'état dépressif Cette dimension anxieuse est fortement reliée au risque suicidaire. [20]

1.7.1.2 Ralentissement psychomoteur

C'est une dimension essentielle de la dépression car il a un impact majeur au niveau social et professionnel. Lorsque la dépression s'installe, ce ralentissement est perçu par le sujet comme

la nécessité de fournir des efforts plus importants pour effectuer des activités quotidiennes. Le ralentissement psychomoteur se distingue en deux : un ralentissement moteur et un ralentissement cognitif.

□□**Le ralentissement moteur** : correspond à une sensation quotidienne de grande fatigabilité, un sentiment d'épuisement, voire une asthénie pathologique.

Lorsque le tableau clinique est dominé par l'anxiété, l'agitation remplace le ralentissement moteur.

□□**Le ralentissement cognitif** : fait référence aux difficultés d'attention, de concentration et de mémorisation retrouvées chez les patients.

En outre, il se manifeste par une lenteur globale de la pensée (bradypsychie) avec des difficultés, voire une incapacité à prendre des décisions ou à démarrer une action. [20]

1.7.1.3 Signes somatiques

Les signes somatiques associés à la dépression sont dominés par :

- **Une asthénie** : qui correspond au symptôme le plus fréquemment rencontré.

Le patient évoque son extrême fatigue au moindre effort. Cette fatigue n'est pas améliorée par le sommeil ou le repos.

- **Les troubles du sommeil** : sont fréquents et peuvent prendre diverses formes. Le sommeil peut-être de mauvaise qualité et non réparateur malgré une durée habituelle.

- **Les troubles de l'appétit** : correspondent à un symptôme somatique majeur de la dépression. La perte d'appétit (anorexie) involontaire se manifeste par un rejet inconscient de la nourriture avec un dégoût des aliments et une sensation d'oppression dans la gorge. Cela entraîne une perte de poids rapide et conséquente, ce qui constitue un réel signe de gravité.

- **La libido** : est presque constamment diminuée avec une baisse d'intérêt pour le plaisir pouvant conduire au maximum à l'impuissance ou la frigidité.

- **Les troubles digestifs** : sont souvent à l'origine de plaintes chez les patients présentant un réel inconfort digestif, un ballonnement abdominal ou encore des diarrhées, une constipation, des gastralgies.

- **Des algies diverses** : peuvent être présentes associant des céphalées, des crampes, des lombalgies, des tensions musculaires.

- **Des troubles cardiovasculaires** : avec des palpitations, des bouffées vasomotrices, une hypotension voire une bradycardie peuvent être associée aux troubles dépressifs. [20]

1.7.2 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé

Les critères les plus utilisés dans le diagnostic de la dépression majeure peuvent être trouvés dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) édité par l'Association américaine de psychiatrie, et dans la Classification internationale des maladies (CIM-10) édité par l'Organisation mondiale de la santé.

Ils utilisent le terme d'« épisode dépressif » pour un simple épisode, et de « trouble dépressif récurrent » pour des épisodes répétés [21]. La première classification est utilisée aux États-Unis ainsi que dans d'autres pays non-européens, et la deuxième classification est utilisée dans les pays européens. [22]

Cette réduction volontaire de la sémiologie à une dizaine de symptômes avait pour but de renforcer la fidélité des diagnostics. Or, chacun de ces symptômes peut s'exprimer selon une intensité différente ; cette intensité contribue à l'évaluation de la sévérité d'un épisode.

[23]

Tableau 2 : critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 et le DSM-5. [24]

	CIM-10 (1994 pour les critères diagnostiques)		DSM-5 (2013)
A	Répond aux critères généraux d'un épisode dépressif : 1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines. 2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque à un moment quelconque de la vie du sujet. 3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés. L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.		
B	Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :	A	Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est

			soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir
	(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans un large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines		(1) Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure)
	(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables		(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours
	(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la Fatigabilité		6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
C	Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :		
	(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi		(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours
	(2) Sentiments injustifiés de culpabilité		

	ou culpabilité excessive et inappropriée		
	(3) Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type		(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se Suicider
	(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations		(8) Diminution de l'aptitude à penser à ou se concentrer ou indécision, presque tous les jours
	(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement		(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours constaté par les autres
	(6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type		(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
	(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante		(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
		B	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants
		C	Les symptômes ne sont pas imputables aux effets

			physiologiques directs d'une substance ou à une autre affection médicale
--	--	--	--

1.8 Evolution

La dépression est une maladie spontanément réversible et curable dans 50 % à 90 % des cas selon les méthodes de soins employées. Son évolution naturelle est en moyenne de 6 à 8 mois. Les moyens thérapeutiques biologiques et/ou psychologiques ont fait la preuve de leur efficacité pour écourter ce temps.

Mais, la dépression récidive dans 50 % des cas dans les deux ans suivant un premier épisode :

- 20 % des cas deviennent chroniques,
- Dans 15 % à 20 % des cas, seule une rémission partielle est obtenue.

L'évolution naturelle de la maladie dépressive tend à la répétition des épisodes.

En pratique :

- Des patients guérissent de leur accès dépressif.
- D'autres patients guérissent mais gardent une symptomatologie résiduelle qui nécessite d'être prise en compte dans le traitement.
- Enfin, chez certains patients la dépression devient chronique ou sévère. [25]

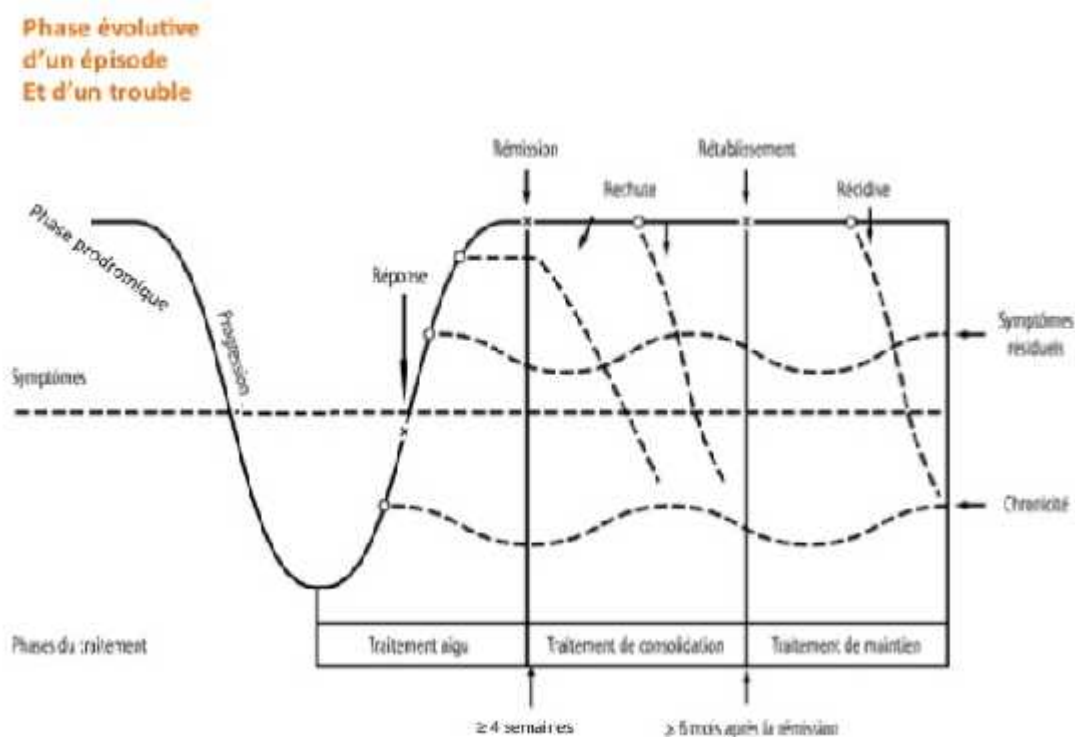


Figure 5 : phases évolutives d'un EDM [26]

1.8.1 Evolution à court terme

1.8.1.1 La guérison de la dépression

La guérison est une rémission complète pendant une durée suffisante (en théorie, égale ou supérieure à six mois). Une rémission complète est un état qui comporte une amélioration d'une qualité suffisante pour que l'individu soit considéré comme asymptomatique.

1.8.1.2 La rémission partielle de la dépression

La rémission partielle est état qui comporte une amélioration d'un niveau tel que l'individu n'a plus les critères symptomatiques nécessaires pour que soit retenu le diagnostic d'épisode dépressif majeur ; tout en conservant certains symptômes dit résiduels de la maladie (anxiété, troubles du sommeil, perte de l'initiative, changements du caractère).

1.8.2 Evolution à long terme

1.8.2.1 Les rechutes et la dépression chronique

La rechute se définit par la réapparition de symptômes dépressifs avant la guérison de la dépression. Une rechute survient dans le cours évolutif d'un même épisode pathologique (de l'ordre de quelques mois).

On parle de dépression chronique lorsque les troubles durent depuis plus de deux ans ou plus avec persistance d'une symptomatologie dépressive suffisante constatée à plusieurs reprises.

1.8.2.2 La récurrence de la dépression

La récurrence correspond à la réapparition d'un nouvel épisode dépressif après guérison du précédent.

Les récurrences peuvent se succéder et les périodes d'amélioration de l'état entre les épisodes dépressifs peuvent devenir de plus en plus courtes. On parle alors de dépression sévère. [27]

1.8.2.3 Dépression et risque de suicide

La dépression est la première cause de suicide : près de 70 % des personnes qui décèdent par suicide souffraient d'une dépression, le plus souvent non diagnostiquée ou non traitée.

Les idées de suicide sont fréquentes dans la dépression (elles font d'ailleurs partie des symptômes de la maladie), elles méritent dans tous les cas d'être signalées à un professionnel de santé afin d'en parler et de les désamorcer.

Il est important de savoir que :

Les personnes suicidaires ne veulent pas nécessairement mourir mais souhaitent plutôt mettre fin à une souffrance devenue insupportable.

- La crise suicidaire est une période critique, marquée par un envahissement des émotions, par de grandes difficultés pour se concentrer et par le sentiment profond d'avoir tout essayé et que rien ne marche pour un processus qui comporte plusieurs « stades » ou « paliers ». [28]
- Le risque suicidaire doit être une préoccupation constante, d'autant plus que le patient présente des indices de gravité.
- Les différents traitements actuellement proposés modifient heureusement l'évolution de la dépression. Le suivi à long terme du dépressif, constitue un des moyens d'assurer les meilleures chances d'évolution favorable. [29]

1.9- Retentissement sur la vie du patient et la société

Le retentissement à long terme des troubles dépressifs est au moins aussi important que celui d'affections somatiques chroniques comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. Il concerne l'individu en premier lieu, mais aussi la société de façon indirecte.

1.9.1 Augmentation de la mortalité

La mortalité des patients souffrant d'un trouble dépressif est supérieure à celle de la population générale [30-31]. Les personnes âgées déprimées ont un taux de mortalité supérieur aux personnes âgées non déprimées (trois fois plus chez les hommes et deux fois plus chez la femme). [32]

L'augmentation de la mortalité est liée en premier lieu au risque de suicide inhérent à la dépression. 40 à 80% des tentatives de suicide sont secondaires à un épisode dépressif majeur. [33] Le risque de suicide est 13 à 30 fois plus élevé chez les patients déprimés qu'en population générale. L'existence d'un trouble dépressif multiplie par 10 le risque de tentatives de suicide. Enfin, 15% des patients déprimés ayant été hospitalisés pour un épisode dépressif majeur modéré ou sévère au cours de leur vie, meurent par suicide. [34]

L'augmentation de la mortalité est également liée à la péjoration du pronostic des affections médicales, via notamment une diminution de l'observance des traitements. [35]

Les épisodes dépressifs majorent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

L'épisode dépressif majeur peut par exemple augmenter la mortalité chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire en les rendant plus vulnérables à la fibrillation ventriculaire. [36] De même, l'existence d'une dépression dans les suites d'un infarctus du myocarde multiplie par 5 le risque léthal dans les 6 mois qui suivent l'infarctus du myocarde. [37] [39]

1.9.2- Augmentation de la morbidité

Les dépressions induisent également une augmentation de la morbidité somatique et psychiatrique et des phénomènes de chronicisation des pathologies notamment somatiques. [38-40]

La dépression est un facteur de risque pour de nombreuses maladies non transmissibles, comme l'accident vasculaire cérébral, les cardiopathies coronariennes et le diabète de type 2. Le risque relatif de dépression est multiplié par trois chez le diabétique comparativement à la population générale, et les complications diabétiques plus fréquentes. [41-42]

La dépression comorbide est donc un facteur aggravant et affecte également l'observance des traitements concernant d'autres maladies telles le diabète.

1.9.3 -Altération du fonctionnement et de la qualité de vie

Les troubles psychiatriques sont associés avec une altération du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie dans les domaines familial et socioprofessionnel.

Comme on l'a vu, les symptômes de la dépression peuvent être cognitifs (par exemple une concentration réduite), comportementaux (par exemple un isolement social), et physique (par exemple une douleur) ; il existe donc de nombreuses manifestations de handicap fonctionnel lié à la dépression. La dépression réduit les activités du quotidien à la maison, au travail ou à l'école et peut aboutir à un dysfonctionnement irréversible. [43] Lorsque la dépression est associée à un problème fonctionnel au niveau occupationnel, cela se traduit par une perte de productivité au travail, et conduit à l'absentéisme (jours d'absence au travail), voire à la perte d'un emploi ou au licenciement des patients. [44] [45]

Ainsi, par comparaison aux autres types de pathologie, la dépression engendre une davantage de jours de travail perdus que les maladies cardiovasculaires (Figure 3).

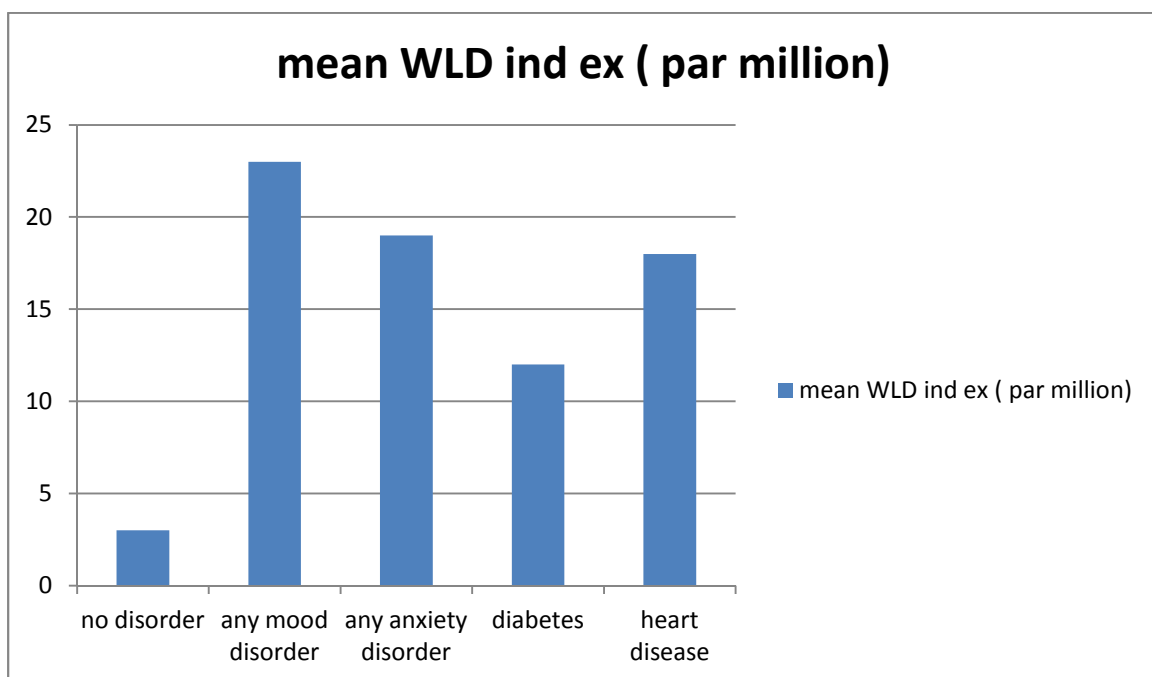


Figure 6 : nombre moyen de jours de travail perdus_ESEMDeD

D'après (6)

SI l'on se réfère à l'étude NCS-R, la dépression engendre en moyenne 27 ± 5 jours de travail perdu par an (18 sous forme de présentéisme, et 9 sous forme d'absentéisme). [46]

D'après les dernières données disponibles provenant de l'étude de l'OMS sur la charge mondiale de morbidité, la dépression est la troisième cause d'années de vie perdues, corrigées du facteur invalidité dans la Région européenne de l'OMS, et représente à elle seule 13,7 % des années vécues avec une invalidité liée à une pathologie (c'en est la première cause). Selon l'OMS encore, elle devrait passer de 4ème rang mondial des pathologies les plus handicapantes en termes de handicap rapporté aux années de vie (en 1997) au 2ème rang mondial en 2020. [47]

1.9.4- Coût de la dépression pour la société

Le poids économique de la dépression est porté par un certain nombre de facteurs, incluant la prévalence de la dépression, le taux de traitement, et le handicap qu'elle génère. Un changement dans l'un ou l'autre de ces facteurs influence le poids économique de la pathologie.

D'une façon générale, les conséquences économiques de la dépression, qui concernent les patients mais également leur entourage, s'expriment tant en termes de coûts directs (ensemble des soins médicaux et paramédicaux) que de coûts indirects (perte de productivité par exemple) et de coûts associés à la prévention et à la détection des troubles. La dépression influence également le recours au système de soins. Les patients déprimés ont des dépenses de santé beaucoup plus importantes que les patients non déprimés. Par exemple, ils ont recours à leur médecin généraliste pour des plaintes somatiques trois fois plus souvent que les patients non déprimés.

Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies les plus sévères en termes de coût global (après les maladies cardiovasculaires), alors qu'elle était en 1990 au 4ème rang mondial des pathologies.

En 1990, le poids économique de la dépression était estimé à 52,9 milliards de dollars aux Etats-Unis. [48] Malgré une augmentation de 50% de la consommation des antidépresseurs sur la période de 1990 à 2000 (qui sont pour la plupart tombés dans le domaine public, et donc vendus sous forme de génériques à un prix bien inférieur à celui des médicaments de marque), le coût de la dépression est resté relativement stable sur cette période puisqu'il n'a augmenté que de 7%. [49]

Sur le coût total de 83,1 milliards de dollars estimé en 2000 :

- 31% (26,1 milliards) étaient des coûts directs (pour 12% liés aux médicaments, 10% aux hospitalisations et 8% aux consultations)
- 7% (5,4 milliards) étaient des coûts liés aux suicides
- 62% (51,5 milliards de dollars) étaient des coûts indirects liés au travail, soit 44% pour absentéisme et 18% pour présentéisme.

En Europe, le coût de la dépression a été évalué sur la base d'un modèle intégrant des données économiques et des données épidémiologiques pour l'année 2004. Dans les 28 pays d'Europe, c'est-à-dire une population de 466 millions d'habitants, environ 21 millions de personnes seraient affectées d'un trouble dépressif. Le coût total de la dépression a été estimé à 118 milliards d'euros, c'est-à-dire à 253 euros par habitant ! Les coûts directs s'élevaient à 42 milliards d'euros (35%) et les coûts indirects à 76 milliards d'euros. Les coûts directs étaient liés aux consultations pour 22 milliards, aux traitements pour 9 milliards et aux hospitalisations pour 10 milliards. [50]

1.9.5- Moyens alloués à la dépression

Malgré cela, les ressources allouées aujourd'hui à la santé mentale ne sont pas à la mesure du poids que représentent les troubles mentaux.

-Les 24 pays de la Région européenne pour lesquels on dispose de données consacrent en moyenne 5,7 % de leur budget national ou fédéral de la santé à la santé mentale, alors que les troubles mentaux représentent 20 % de la charge de morbidité. [52]

-La dépression, en particulier, est la pathologie du cerveau la plus onéreuse en Europe ; elle est à l'origine de 6,2 % de la charge totale de morbidité, mais elle ne représente que 1 % du PIB de l'Europe. [50]

-Aux Etats-Unis, où les dépenses de santé représentent 16% du PIB du pays, la dépression ne représente que 6% de ces dépenses. [51]

En matière de santé mentale, l'inadéquation des politiques et du financement mène à un important déficit des services et des traitements destinés aux malades mentaux.

1.10- La prise en charge psychologique

De nombreux modèles explicatifs et thérapeutiques ont été proposés durant ces 2 derniers siècles, ainsi que de nombreuses formes de psychothérapie, puisqu'on répertorie plus de 250 écoles...

Quatre mouvements ont été particulièrement créatifs en termes de théorie, de recherche, et de pratique clinique chez des patients dépressifs.

- *Le modèle psychanalytique*, fondé sur une théorie et une pratique de l'inconscient pulsionnel, et sur l'hypothèse que la dépression résulte du retournement contre soi de l'agressivité inconsciente destinée à un objet.
- *Le modèle interpersonnel*, fondé sur l'hypothèse centrale que la dépression résulte des interactions négatives avec les autres et des conflits interpersonnels. Il focalise sur les pertes, les défauts d'image de soi, les déficits de comportements sociaux... La thérapie interpersonnelle a pour but d'en faciliter la reconnaissance et le deuil. Il n'a encore que peu de pratique réelle en France.
- *Le modèle comportemental* considère que la dépression relève d'un déficit des processus de renforcement qui maintiennent l'activité du sujet. On considère que la dépression présente un régime de pensées négatives auto-entretenu et que le fait de s'opposer à ce cycle permet une rémission. La thérapie comportementale vise donc à identifier les modèles de pensée négatifs et à fournir au patient des méthodes pour les contrer.
- *Le modèle cognitif* considère que la dépression dérive d'un traitement erroné de l'information et résultent en croyances irrationnelles et pensées négatives envers soi, l'environnement, et l'avenir. Les thérapies cognitives se donnent donc pour objectif de corriger ces croyances et attitudes.

Une approche souvent utilisée, la psychothérapie cognitivo-comportementale combine les 2 derniers modèles. Cette approche a prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression au cours d'essais randomisés en double aveugle, contre placebo. [52] Elle peut être utilisée en monothérapie ou en complément des traitements antidépresseurs.

Partie 2

La prescription des Antidépresseurs

2.1. La prise en charge

Il s'agit d'une prise en charge complexe, personnalisée, globale, tenant compte des caractéristiques du trouble, des souhaits du patient, de l'existence d'un risque suicidaire et du contexte familial.

Une fois l'EDM diagnostiqué avec certitude, le traitement passe dans la majorité des cas par une prescription médicamenteuse en ambulatoire.

Les recommandations varient en fonction de la sévérité de la dépression :

- Dans les dépressions légères, une psychothérapie est proposée en 1ère intention. Les antidépresseurs ne sont pas indiqués dans ce cas.
- Dans les dépressions modérées, le traitement antidépresseur est recommandé en 1^{ère} intention. Une psychothérapie pourra être proposée en association.
- Dans les dépressions sévères, le traitement antidépresseur est indispensable. Il sera envisagé en ambulatoire ou en hospitalisation. [53]

2.1.1. Objectifs de la prise en charge

L'objectif du traitement est multiple : [54]

- réduire la durée de l'épisode dépressif et induire une rémission complète
- soulager la souffrance du patient
- réduire le risque suicidaire
- réduire le risque de rechutes ou de récurrences

2.2. Thérapeutiques médicamenteuses : les antidépresseurs

2.2.1. Historique

Depuis sa création au début du XXe siècle. La psychopharmacologie a apporté des changements médicaux et sociaux importants et de grande portée. La découverte d'un antidépresseur est l'un des plus importants d'entre eux. Identification de l'Iproniazide IMAO et, plus tard, les TCA Imipramine et Amitriptyline ont inauguré un nouveau dans la médecine psychiatrique. Avec les progrès qui se poursuivent dans les années 70 et 80, le développement du plus sûr et du mieux tolérés ; le traitement de la majorité des patients déprimés dans les mains des médecins de soins primaires. Enfin, une troisième génération d'antidépresseurs post-ISRS est devenue disponible, y compris des agents tels que la Mirtazapine et la Venlafaxine qui sont des ISRSNA; ces agents ont en commun la propriété d'exercer effets combinés sur NA et 5-HT, tout en manquant largement; les actions non spécifiques et

problématiques au niveau histaminergique et les récepteurs cholinergiques observés avec les TCA. L'utilité des antidépresseurs se sont rapidement développés pour inclure d'autres conditions: de nombreux antidépresseurs traitent également efficacement l'anxiété et la douleur chronique associée aux troubles comme la névralgie diabétique et post-herpétique. L'analgésie avec traitement antidépresseur semble médiée par la signalisation à la fois noradrénergique et sérotoninergique, ainsi que par les mécanismes opioïdes. Un vaste corpus des preuves montrent que les TCA, en particulier ceux qui modulent à la fois la signalisation NA et 5-HT, soulagent de manière fiable la douleur, tandis que l'analgésie avec le traitement ISRS est de moindre ampleur ou est produit de manière moins fiable. Un nombre croissant de preuves indique que le plus récent et le plus sélectif à double effet les antidépresseurs comme la Venlafaxine et la Mirtazapine possèdent également des propriétés analgésiques. Le développement est continué; l'enquête sur les effets analgésiques de ces nouveaux antidépresseurs est susceptible non seulement d'améliorer le traitement de la dépression et les conditions douloureuses chroniques, mais aussi pour aider à élucider les processus physiopathologiques sous-jacents à ces troubles. [55]

2.2.2. Définition et découverte

Les antidépresseurs font partie de la classe des médicaments psychotropes et sont utilisés principalement pour corriger l'humeur dépressive. Ils ont été décrits pour la première fois, par Delay et Deniker lors d'un essai sur l'isoniazide (un bactériostatique antituberculeux), comme agissant électivement sur l'humeur « douloureuse ». [56]

Les premiers antidépresseurs datent de 1957, avec la découverte de l'Iproniazide (Marsilid® ; de la famille des inhibiteurs de la monoamine-oxydase) et de l'imipramine (Tofranil® ; de la famille des antidépresseurs tricycliques) respectivement par l'américain Nathan Kline [57] et le suisse Roland Kuhn. [58-59] Ces médicaments ont montré de grandes propriétés antidépressives et sont d'ailleurs rester toujours prescrits. Par la suite, d'autres antidépresseurs ont été découverts comme l'Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) en 1960[60] et la Trimipramine (Surmontil®) en 1961.[61] On a vu apparaître, au début des années 70, une nouvelle famille d'antidépresseurs dits de seconde génération, composée des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs). Contrairement aux molécules précédentes, les ISRSs présentent des effets indésirables moindres puisqu'ils sont notamment dépourvus de propriétés anticholinergiques et sont donc mieux tolérés par les utilisateurs. Au cours de cette période fructueuse de découvertes, il faut noter qu'un certain nombre d'antidépresseurs ont disparu du marché à la suite de l'apparition d'effets secondaires majeurs, notamment des hypotensions artérielles sévères avec syncope, des polynévrites, des ictères graves, des coagulopathies et des accidents neurologiques. [62]

2.2.3. Classification et mécanisme d'action des antidépresseurs (ATD)

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes [63] utilisés notamment contre la dépression. On les appelle parfois psychoanaleptiques, car ce sont des stimulants psychiques ou thymoanaleptiques car ils ont une action sur les fonctions thymiques. [64-65]

Tous les antidépresseurs ont une activité sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, soit directement soit indirectement ; ceux qui agissent directement n'interfèrent pas sur les monoamines de la même manière. [64]

L'utilisation des antidépresseurs répond à un besoin de rétablissement de l'équilibre chimique du cerveau, basé sur l'hypothèse monoaminergique de la dépression. Cet hypothétique déséquilibre monoaminergique (la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline) dans le cerveau n'a jamais été prouvé. [65]

Les différentes classes et molécules d'antidépresseurs ont une efficacité statistiquement équivalente sur la dépression. [65]

Ils peuvent être classés de la façon suivante :

2.2.3.1. Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (abréviation ATC ou ADT) sont une classe d'antidépresseurs utilisés pour la première fois vers la fin des années 1950. Leur nom vient de leurs structures moléculaires. Les antidépresseurs de type tricycliques, composées de trois anneaux d'atomes, forment une classe homogène et dérivent du noyau iminodibenzyl avec une chaîne latérale variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire ; tout comme les antidépresseurs tétracycliques, à la différence qu'eux en ont quatre. Ils sont appelés aussi «Imipraminiques » en référence au plus ancien d'entre eux, l'imipramine.

Quelques ATC tricycliques :

- Amitriptyline (Laroxyl, Elavil).
- Am oxapine (Défanyl).
- Clomipramine (Anafranil, Clomipramine Merck).
- Chlorhydrate de Dosulépine (Prothiaden).
- Doxépine (Quitaxon).
- Imipramine (Tofranil).
- Maprotiline (Ludiomil).
- O pipramol (Insidon).
- Q uinupramine (Kinupril).
- Trimipramine (Surmon til).
- M élitracène associé à une antipsychotique typique : le Flupentixol(Déanxit).

*** Le mécanisme d'action :**

Les antidépresseurs tricycliques augmentent la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique en inhibant la recapture présynaptique des monoamines, particulièrement la noradrénaline et la sérotonine, et en diminuant la sensibilité des récepteurs post synaptiques noradrénergiques .down-regulation. [66]

Ces phénomènes biochimiques ne peuvent cependant pas expliquer la totalité des effets cliniques, car certains antidépresseurs en sont dépourvus. Il existe des différences notables de spécificité pour l'un ou l'autre de ces neurotransmetteurs entre les différents antidépresseurs commercialisés.

Les effets secondaires :

- Effets anticholinergiques : Les manifestations cliniques des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques constituent les effets secondaires les plus fréquents. [67] Par ordre de fréquence décroissant, ils sont représentés essentiellement par les manifestations suivantes: la sécheresse de la bouche, la constipation, la vision floue, les difficultés mictionnelles. Les effets anticholinergiques surviennent dès les premiers jours du traitement, bien avant l'amélioration thymique. Ils constituent l'une des causes principales de la faible observance au traitement par les tricycliques.
- Effets cardio-vasculaires : Au niveau cardiaque, la conséquence principale de l'administration d'ATC à des doses thérapeutiques est l'accélération de la fréquence cardiaque. [68] Ils sont également responsables de modifications des propriétés électrophysiologiques du cœur. [69]
- Effets neurologiques : L'effet neurologique le plus fréquent est un tremblement fin des extrémités perturbant l'écriture et l'exécution de tâches délicates.
- Toxicité hématologiques : Les effets secondaires hématologiques des tricycliques sont rares : quelques cas de dyscrasies sanguines (agranulocytose, neutropénie, aplasie médullaire et hyper éosinophilie) ont été décrits.
- Troubles métaboliques et endocriniens : Pratiquement, tous les antidépresseurs tricycliques sont susceptibles d'entraîner un gain pondéral par un mécanisme mal élucidé (augmentation de l'appétit, rétention liquidienne ou action hypothalamique). [70]
- Toxicité hépatique : Le traitement au long cours par les tricycliques peut entraîner une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques. Des cas d'hépatite et de cholestase ont été décrits.

2.2.3.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)

Les inhibiteurs de monoamine oxydase (inhibiteurs MAO ou IMAO) constituent une classe d'antidépresseurs utilisés dans le traitement de la dépression. Les IMAOs ont une analogie structurelle comportant une fonction hydrazine ou hydrazide. Parmi les IMAOs non spécifiques, seul l'Iproniazide (Marsilid®) est encore commercialisé. Un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase A, dont l'action est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, est également disponible : le Moclobémide (Moclamine®). Enfin, la Sélégiline (Deprenyl®)

est un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase B, désormais réservée au traitement de la maladie de Parkinson en renfort de la Lévodopa.

Ils sont moins souvent prescrits que les autres antidépresseurs, souvent lorsque les patients ne sont pas sensibles aux autres traitements, à cause de leurs interactions avec d'autres médicaments et avec certains aliments riches en tyramine qui peuvent entraîner des réactions hypertensives. [71]

Ces inhibiteurs peuvent cibler les monoamines oxydases A ou B.

Le mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), non sélectifs et sélectifs A, qui bloquent l'action de deux enzymes synaptiques (la monoamine oxydase A et B) dégradant les neurotransmetteurs. Ainsi, de façon sélective selon le type de molécule, ils augmentent la concentration synaptique des principaux neurotransmetteurs. Cependant, leur prescription est aujourd'hui réservée à la deuxième voire la troisième intention en raison de la mauvaise tolérance et des contraintes importantes liées au traitement. [72]

Quelques IMAO :

Mono amine oxydase-A :

- Moclobémide (inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase-A)
- Tioxatone (inhibiteur de la monoamine oxydase-A ayant une action légère sur la monoamine oxydase-B)

Monoamine oxydase-B :

- Sélégiline (IMAO-B utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson). [73]
- Rasagiline (IMAO-B utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson).

Monoamine oxydase non sélectif :

Iproniazide

Les effets secondaires :

Effets cardio-vasculaires : Contrairement aux tricycliques, les IMAO ont peu d'influence sur le rythme cardiaque et aucune sur la conduction auriculo-ventriculaire. [73] Le risque principal est représenté par l'hypotension, particulièrement l'hypotension orthostatique. Cet effet secondaire fréquent est l'inconvénient majeur de l'utilisation des IMAO dans le traitement de la dépression.

Toxicité hépatique : Les lésions hépatiques induites par les IMAO ont généralement un début insidieux avec de l'anorexie, de la faiblesse, des nausées et un ictère. [73]

Une insuffisance hépatique aiguë peut rarement se développer. Les transaminases s'élèvent à des taux 8 à 100 fois supérieurs aux valeurs normales. L'ictère est habituel et le risque léthal est en fonction de sa sévérité.

2.2.3.3. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont le dernier né de la famille des antidépresseurs. Ils sont déjà très connus du public grâce à l'un de ses représentants, la Fluoxétine, devenue célèbre sous le nom de Prozac. Les ISRSs présentent des formules chimiques très variées mais sont une classe homogène d'un point de vue biochimique. Ils sont en effet dépourvus d'effets anticholinergiques, qui sont les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des antidépresseurs Imipraminiques.

La principale indication des ISRS réside dans le traitement de la dépression associé à une psychothérapie. Les ISRS sont souvent prescrits pour les troubles anxieux (comme la phobie sociale et les troubles paniques), les troubles obsessionnels compulsifs et le syndrome de stress post-traumatique.

Quelques ISRS :

Les médicaments de cette classe comprennent diverses molécules. Ils ont un nom reconnu internationalement :

- La Fluoxétine (Prozac).
- La Paroxétine (Deroxat, Divarius, Paxil).
- La Sertraline (Zoloft).
- Le Citalopram (Seropram, Celexa).
- L'oxalate d'Escitalopram (Seroplex, Cipralex).
- La Zimelidine.
- La Dapoxétine (Priligy).
- Le Maléate de Fluvoxamine (Floxyfral).

Le mécanisme d'action :

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine agissant par blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine. Leur profil d'efficacité est comparable à celui des tricycliques et des IMAO mais ils sont généralement mieux tolérés et correspondent ainsi à un traitement de première intention. Ils opèrent dans le cerveau notamment en augmentant le taux d'un neurotransmetteur appelé sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT). Ils agissent sur le cerveau en inhibant la recapture de la sérotonine au niveau de la synapse. Le Blocage du transporteur de la 5HT entraînant une augmentation de celle-ci au niveau de l'espace synaptique. Les antidépresseurs sont donc cliniquement efficaces qu'au bout de 2 à 4 semaines de traitement quotidien et ne doivent jamais être arrêtés brutalement (effet rebond). [74]

Les effets secondaires

Les ISRS produisent généralement moins d'effets secondaires que les IMAO ou les tricycliques. Grâce à leur spécificité, ils n'influencent pas l'histamine, ni la tyramine ou l'acétylcholine. Même si ses effets secondaires sont plus bénins, les ISRS peuvent tout de même provoquer :

- ☐ Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, nausées, vomissements (dus à l'action sur les récepteurs 5HT3).
- ☐ Troubles du sommeil : (insomnie), irritabilité, céphalée, hypersudation,
- ☐ Troubles de la libido.
- ☐ Syndrome sérotoninergique (due à une augmentation toxique de la concentration en sérotonine intra-synaptique) : agitation, hyperthermie, frissons, diarrhée, tachycardie, hypo ou hypertension, hyper réflexie, mouvements anormaux, troubles de la vigilance, syndrome confusionnel) nécessitant un arrêt du traitement, voire une hospitalisation.
- ☐ Altération du poids : prise ou perte de poids en fonction de l'ISRS. [74]

2.2.3.4. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa)

Les inhibiteurs de la recapture (ou du recaptage) de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa, IRSN ou SNRI en anglais pour Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) sont des psychotropes qui inhiberaient de façon sélective la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Ces antidépresseurs ont une efficacité comparable à celle des antidépresseurs imipraminiques; mais avec un meilleur profil de tolérance.

Quelques IRSNa :

- V enlafaxine : Effexor commercialisé en Algérie sous le nom de Flaxyne et Venlaxor.
- M ilnacipran : Ixel, Savella.
- Duloxétine : Cymbalta.
- D esvenlafaxine : Pristiq.
- Levomilnacipran : Fetzima.

Le mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline augmentent la concentration de sérotonine et de noradrénaline dans la synapse en empêchant sa recapture dans le neurone récepteur en bloquant le site de recapture situé en amont de la fente synaptique. [75]

Les effets secondaires :

Cette famille d'antidépresseurs sera mieux tolérée que celle des tricycliques, mais sera moins efficace. Les effets secondaires principaux sont identiques à ceux des inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS). [76]

2.2.3.5. Antidépresseurs tétracycliques

Les antidépresseurs tétracycliques sont une classe de médicaments antidépresseurs. Ils tiennent leur nom de leur structure chimique qui contient quatre cycles. Ils sont relativement proches des antidépresseurs tricycliques. Les antidépresseurs tétracycliques ont aussi été utilisés dans le traitement d'autres troubles, comme la perte d'appétit, l'anorexie, les troubles anxieux, l'insomnie, la nausée et les vomissements. Étant donné qu'il s'agit d'antagonistes de la sérotonine (notamment du récepteur 5HT_{2A}), ils sont plus sédatifs que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ils peuvent être utiles chez des patients chez qui les ISRS sont inefficaces ou qui ont besoin d'antidépresseurs plus sédatifs. Enfin, certaines études ont démontré que leur administration, conjointement à un traitement antipsychotique, augmentait l'efficacité de ce dernier, et ce, en raison de l'effet antisérotoninergique.

Quelques antidépresseurs tétracycliques :

- A moxapine (Asendin).
- A protiline (Ludiomil).
- Miansérine (Athymil, Bolvidon, Norval, Tolvon).
- Mirtazapine (Remeron, Norset, Zispin, Avanza).
- Setiptiline (Tecipul). [77]

2.2.3.6. Autres antidépresseurs pharmaceutiques

Les autres antidépresseurs sont une classe composée des antidépresseurs non apparentés aux classes précédemment citées et ayant des formules chimiques très diverses. On retrouve dans cette classe:

a. Agomélatine (Valdoxan®):

☐ Le mécanisme d'action :

Elle se caractérise par un mécanisme d'action différent correspondant à une régulation des rythmes biologiques avec une action agoniste des récepteurs mélatoninergiques et un blocage de certains récepteurs de la 5HT.

Les effets secondaires :

- Fatigue, céphalées, vertiges, insomnie
- Nausées, diarrhée, constipation, douleurs abdominale
- Augmentation des ALAT et/ou des ASAT qui impose une surveillance répétée des transaminases.

b. Miansérine

Le mécanisme d'action :

La Miansérine agit par blocage des autorécepteurs α_2 -adrénergiques des neurones noradrénergiques. Elle n'inhibe pas la recapture de la NA mais augmente son taux de renouvellement (sans modifier celui de la 5HT et DA), son action s'accompagne d'un effet anxiolytique et d'une sédation.

Les effets secondaires :

C'est une molécule plutôt bien tolérée, ces principaux effets indésirables sont: sécheresse buccale, constipation, Somnolence (cette action sédative peut être recherchée chez des patients anxieux ou fortement insomniaque).

c. Mirtazapine (Norset®):

Le mécanisme d'action :

La Mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Ayant une activité agoniste sur les récepteurs H1 de l'histamine, des propriétés sédatives lui sont associées.

Les effets secondaires :

Ces effets indésirables principaux sont proches de ceux de la Miansérine du fait de leur proximité chimique :

- Augmentation de l'appétit avec prise de poids, nausées, sécheresse buccale, Hypotension.
- Atteinte hématologique réversible (leucopénie, agranulocytose, neutropénie)
- Augmentation du taux des enzymes hépatiques (ASAT et/ou ALAT).

d. Tianeptine (Stablon®):

Le mécanisme d'action :

La Tianeptine agit en accélérant la recapture de la sérotonine au niveau du cortex de l'hippocampe en ayant une action sur les synapses excitatrices glutamatergiques. Etant dépourvu d'action anti cholinergique et de toxicité cardiovasculaire, la Tianeptine bénéficie

d'une bonne tolérance. Elle est donc bien adaptée au traitement des sujets vulnérables tel que les personnes âgées.

☐ **Les effets secondaires :**

Ces principaux effets indésirables sont :

- ☐ Anorexie, Gastralgies, douleurs abdominales, troubles digestifs divers
- ☐ Risque d'abus et de dépendance : c'est pour cela que sa prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours. [76]

2.2.4. Indications et non-indications

Historiquement, les antidépresseurs imipraminiques et IMAO ont d'abord permis de traiter les troubles dépressifs. Au cours des deux dernières décennies, de nouvelles molécules ont obtenu des indications d'AMM dans les troubles dépressifs. Plus récemment, des antidépresseurs ont obtenu des indications d'AMM dans certains troubles anxieux.

Tous les antidépresseurs ont en commun une indication thérapeutique : les « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ».

L'Annexe 1 résume: les indications de chaque antidépresseur.

Les effets des antidépresseurs dans les troubles anxieux sont clairement indépendants de leurs effets dans les troubles dépressifs.

2.2.5. Voies d'administration

Les voies d'administration disponibles sont la voie parentérale (intraveineuse lente réservée à l'usage hospitalier et intramusculaire) et la voie orale (comprimés, gélules et solution buvable) (cf. **Annexe 2**).

La voie orale est la plus fréquemment utilisée.

Toutefois, la voie IM ou IV lente peut être utilisée dans certains cas, notamment de troubles sévères : elle garantit l'observance du traitement et permet de réduire au minimum la part pharmacocinétique du délai d'action des antidépresseurs et pour son aspect rassurant en rapport avec la médicalisation des soins.[78] Elle ne permet pas de réduire la part pharmacodynamique du délai d'action des antidépresseurs.

Son utilisation doit être transitoire en début de traitement.

Avec les imipraminiques, les formes en gouttes comportent un risque plus important en cas de surdosage, du fait d'une résorption digestive plus rapide que les autres formes administrées par voie orale.

2.2.6. Pharmacocinétique des antidépresseurs

La pharmacocinétique étudie les différentes étapes du devenir d'une molécule comprenant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME). Elle s'intéresse à l'évolution des concentrations du médicament dans l'organisme. [79]

Des variations pharmacocinétiques surviennent lorsqu'il existe une variabilité de la concentration du médicament dans la zone cible après l'administration d'une dose standard. Cela peut rendre une même dose de médicament inefficace chez un patient et potentiellement toxique avec des effets secondaires indésirables chez un autre. Il est donc important de comprendre les facteurs influençant ces variations afin de choisir pour chaque patient la dose efficace et sans danger. **[80]**

Le système du cytochrome P450 (CYP450) est le système enzymatique impliqué dans le métabolisme des médicaments au niveau intestinal et au niveau hépatique.**[81, 82]**

Il permet la biotransformation des molécules. De nombreuses substances, dont les médicaments, peuvent être des substrats du CYP450 (c'est-à-dire des molécules métabolisées par le CYP450), des molécules inhibitrices du CYP450 ou des molécules inductrices du CYP450. **[81]**

Une molécule inhibitrice du CYP450 aura tendance à faire augmenter les taux sériques des médicaments métabolisés par le CYP450. Une molécule inductrice du CYP450 (par exemple tabac, Carbamazépine) aura tendance à faire diminuer les taux sériques des médicaments métabolisés par le CYP450.

Les enzymes du CYP450 participant au métabolisme des antidépresseurs sont : 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4.

Du fait de l'existence d'un polymorphisme génétique du CYP450, tous les individus ne disposent pas des mêmes enzymes CYP450. Par exemple, un caucasien sur 20 est un métaboliseur lent 2D6 : il doit donc métaboliser les médicaments par d'autres voies, souvent moins efficaces, d'où une élévation des taux sériques de ce médicament.

Les antidépresseurs imipraminiques sont des substrats du CYP450 (iso enzymes 1A2 et 2D6 notamment) qui les transforme en métabolites actifs.

Les ISRS inhibent de façon variable qualitativement et quantitativement les iso enzymes du cytochrome P450 (notamment 1A2, 2D6 et 3A4). Par exemple, la Fluoxétine est un inhibiteur 4 fois plus puissant que la Sertraline chez le volontaire sain. **[83]**

Cela entraîne un risque de surdosage, en cas d'association avec les médicaments qui sont substrats de ces iso-enzymes du CYP450, notamment les imipraminiques. **[82]**

Le Citalopram et l'Escitalopram ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

La Venlafaxine et la Mirtazapine ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

Au début, les propriétés pharmacocinétiques étaient peu prises en compte dans le choix des antidépresseurs. Actuellement, leur importance est prise en considération dans les interactions médicamenteuses. **[84]**

L'Annexe 4 présente: la liste des médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur, via le système du cytochrome P450. [82]

L'Annexe 2 présente: les principales caractéristiques pharmacocinétiques pertinentes pour la pratique clinique des antidépresseurs actuellement disponibles.

2.2.7. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie correspond aux effets biochimiques et physiologiques du médicament dans l'organisme. [85]

Ces effets se produisent suite à l'interaction entre le médicament et ses cibles dans l'organisme. Ils peuvent être:

- Des récepteurs membranaires couplés
- Des enzymes
- Des canaux ioniques
- Des transporteurs de la membrane plasmique
- Des récepteurs cytosoliques

Le médicament peut avoir un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs cibles.

Un agoniste entre en compétition avec le ligand endogène en se liant aux récepteurs et entraîne la même cascade d'actions biologiques.

Un agoniste partiel agit comme un agoniste (dit entier) mais avec un effet intrinsèque moindre. On parle également d'agoniste-antagoniste. En effet, il agit comme un agoniste lorsque le ligand endogène est présent en faible quantité et comme antagoniste lorsque ce dernier est présent en quantité importante.

Un antagoniste entre en compétition avec le ligand endogène en se liant aux récepteurs et bloque son action.

Un antagoniste inversé se lie aux récepteurs et entraîne des modifications de sens opposé à celles induites par le ligand endogène. [86-87-88]

La connaissance de l'étiopathogénie de la dépression permet de développer des cibles thérapeutiques. Divers hypothèses ont été développées :

-L'hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique part du postulat que la dépression est secondaire à une baisse des monoamines dans certaines structures cérébrales. Ces Neurotransmetteurs impliqués, ici, sont : la Sérotonine, la Noradrénaline, la Dopamine. La Sérotonine (5-HT) est impliquée dans : la régulation comportementale (alimentaire, sexuel, impulsivité), l'humeur, les émotions, la régulation du cycle circadien.

La Noradrénaline (NA) agit sur : l'attention, la mémoire, l'humeur, les émotions, la régulation du cycle circadien.

La Dopamine joue un rôle dans : l'attention, la mémoire, la motivation, le plaisir, le contrôle moteur, l'apprentissage, l'humeur. [89]

Cependant, cette hypothèse pose question par rapport à l'effet thérapeutique différé des antidépresseurs. En effet, l'administration du traitement augmente assez rapidement la quantité de neurotransmetteurs. Pour expliquer ce qui semble être une incohérence, on suppose que cette augmentation rapide des neurotransmetteurs entraîne une baisse de la sensibilité des récepteurs pour ces neurotransmetteurs, à visée adaptative. Cet effet s'estompe progressivement. Ceci peut expliquer l'apparition des effets secondaires dès les premiers jours de traitement et les effets thérapeutiques plus tardivement (Figure 5). [90]

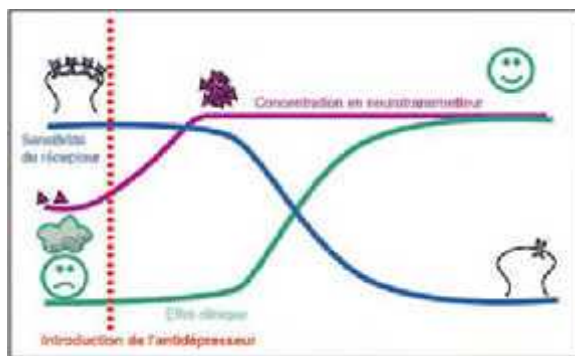


Figure 7 : chronologie des effets d'un antidépresseur d'après Stahl

-L'hypothèse du déficit dans la régulation du système de réponse au stress

L'altération de la réponse au stress entraîne une sécrétion anormalement élevée de cortisol (encore appelé hormone du stress) par stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette hormone est neurotoxique et peut entraîner une dégénérescence neuronale. En effet, la sécrétion anormalement élevée de cortisol entraîne une diminution de la synthèse du BDNF essentiel à la prolifération, à la différenciation et à la survie des neurones.

-L'hypothèse inflammatoire

La dépression serait associée à une élévation du taux de plusieurs facteurs impliqués dans l'inflammation, comme les cytokines (Interleukine 6, TNF alpha) et la CRP

-L'hypothèse de la plasticité neuronale

La dépression est associée à une atrophie et à une perte de cellules neuronales, en particulier dans certaines structures du système cortico-limbique impliqués dans la détection, la réponse et l'interprétation des émotions. Ce système comprend : le cortex préfrontal, l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, les structures du tronc cérébral inférieur, le noyau accumbens.

L'hippocampe et le cortex préfrontal sont impliqués dans l'apprentissage et la maîtrise de la mémoire, de l'attention et des impulsions. Ceci suggère qu'ils peuvent jouer un rôle médiateur dans les aspects cognitifs de la dépression, tels que les troubles de la mémoire, les sentiments de désespoir, de culpabilité et de suicidalité. Le striatum (en particulier le noyau accumbens) et l'amygdale jouent un rôle important dans la mémoire émotionnelle. Ils peuvent par conséquent être impliqués dans l'anhédonie, l'anxiété et l'aboulie qui prédominaient chez de nombreux patients. Les anomalies hypothalamiques contribuent probablement à une altération de l'appétit. Les anomalies thalamiques et du tronc cérébral contribuent à une altération des états de sommeil et d'excitation. Bien entendu, ces différentes zones du cerveau ne peuvent pas être considérées comme distinctes. Elles fonctionnent dans une série de circuits parallèles fortement en interaction.

Les facteurs neurotrophiques comme le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) sont des régulateurs essentiels de la formation et de la plasticité des réseaux neuronaux. Chez les patients souffrant de dépression, l'expression du BDNF est réduite dans l'hippocampe et le cortex préfrontal induisant une atrophie dendritique dans ces régions. Cependant, dans l'amygdale et le noyau accumbens, le taux de BDNF est augmenté produisant un phénotype de type anxieux ou dépressif. Ainsi, l'expression du BDNF dans la dépression dépend de son emplacement dans les circuits neuronaux. Le BDNF inhibe les symptômes dépressifs dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, alors que dans l'amygdale et le noyau accumbens, il facilite les symptômes dépressif ou anxieux. Le traitement antidépresseur agirait en favorisant une activité accrue du BDNF ainsi que plusieurs formes de plasticité neuronale, notamment la neurogenèse, la synaptogenèse et la maturation neuronale dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

Un changement dans la plasticité neuronale peut influencer donc positivement ou négativement sur l'humeur. [91-92-93-94]

2.2.8. Associations et interactions médicamenteuses

L'Annexe 3 présente: les associations médicamenteuses contre-indiquées

L'Annexe 4 présente: les médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur.

• Avec les imipraminiques

Avec les imipraminiques, les interactions médicamenteuses sont les suivantes:

- majoration des effets des catécholamines,
- risque accru d'accident avec les hypotenseurs et avec les traitements induisant des hypotensions posturales,
- majoration du risque lié à l'emploi d'anticholinergiques.

• Avec les IMAO

Les interactions médicamenteuses avec les IMAO comportent (cf. **Annexe 5**) :

- une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments hypertenseurs (et des aliments riches en tyramine et tryptophane) ;

- un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et, avec les traitements induisant des hypotensions posturales.

On notera que l'association IMAO-tricyclique est contre-indiquée en France alors qu'elle est utilisée dans d'autres pays. Les IMAO sont contre-indiqués en association avec la Péthidine (encéphalopathie) et rendent risquée toute anesthésie générale.

- Co prescription de deux antidépresseurs

La règle de la monothérapie antidépressive doit prévaloir, faute de données évaluant la pertinence en termes d'efficacité des associations d'antidépresseurs et compte tenu des risques liés à cette association.

Les associations suivantes sont contre-indiquées :

- IMAO non sélectif avec un autre antidépresseur, excepté la Miansérine, la Mirtazapine et la Viloxazine ;

- ISRS et IMAO (risque de syndrome sérotoninergique sévère et risque léthal à l'arrêt de l'ISRS).[95-96]

Les associations suivantes nécessitent des précautions d'emploi :

- Imipraminiques et ISRS (risque d'augmentation du taux plasmatique des imipraminiques (de 50 à 86%);[97-98]

- l'association de deux ISRS (risque de syndrome sérotoninergique). Cette association est insuffisamment évaluée en termes d'efficacité.

- Benzodiazépines et apparentés

Cette coprescription est plus fréquente en France (deux-tiers des patients déprimés) que dans d'autres pays (un tiers des patients déprimés). [99-100]

La place des anxiolytiques et hypnotiques Benzodiazépiniques est une place accessoire, non systématique, et transitoire dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés. En effet, cette coprescription comporte un inconvénient principal : le risque de dépendance aux benzodiazépines est non négligeable. De plus, dans de rares cas, des réactions paradoxales à type d'impulsivité et de risque suicidaire peuvent survenir. [101-102]

Enfin, aucun effet potentialisateur n'est démontré dans la littérature. [103-104]

Cette association peut être indiquée pendant une période brève (pour éviter le risque de dépendance) en début de traitement lorsqu'existent une insomnie et/ou une anxiété invalidante. [105]

Elle doit être interrompue dès que l'antidépresseur améliore significativement le tableau thymique et que l'anxiété et l'insomnie se sont amendées. Chez les patients naïfs de traitements anxiolytiques et hypnotiques, une durée de 1 à 3 semaines est dans la plupart des cas suffisante dans cette indication.

- Antipsychotiques

La coprescription antidépresseur-antipsychotique est recommandée dans deux cas :

- dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...);
- dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, afin de diminuer l'anxiété si son intensité est sévère et si le risque suicidaire est élevé. On privilégie alors des doses modérées de molécules sédatives.

Cette coprescription doit être interrompue dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés.

- Antihistaminiques H1

Ils constituent une alternative aux benzodiazépines, pour traiter l'anxiété et l'insomnie, ou pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celles des benzodiazépines. Ils ont pour avantage de ne pas induire de dépendance.

- Millepertuis

Le millepertuis, qui n'est pas un antidépresseur³, induit de nombreuses interactions médicamenteuses et peut annuler l'effet de certains antidépresseurs.

2.2.9. Effets indésirables et contre-indications

D'une manière générale :

1) Il importe de ne pas considérer comme effet indésirable ce qui est symptôme de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple). [106]

A ce titre, la chronologie d'apparition des symptômes et leur évolution sous traitement et avec l'amélioration du trouble doivent être considérées avec attention.

2) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, dose-dépendants. [81-104-107]

3) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, transitoires, surviennent en début de traitement et régressent ensuite. [108]

Les taux d'arrêt de traitement constituent un reflet global mais partiel de la tolérance des médicaments.

Cinq méta-analyses comparant les imipraminiques aux ISRS [109-110] d'une part et aux antidépresseurs plus récents [111] d'autre part ont trouvé un taux d'arrêt précoce de traitement supérieur pour les imipraminiques par rapport aux autres antidépresseurs. Une autre méta-

analyse ne met pas en évidence de différence entre les ISRS et les IRSN ou antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » pour ce qui est des taux d'arrêts précoces de traitement. [112]

2.2.9.1. Effets bénins les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents des imipraminiques sont : les effets anticholinergiques (troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine -effets périphériques- et confusion –effets centraux), les effets antihistaminiques (sommolence, prise de poids), et les effets sexuels. On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate). [56-81]

Les effets cardio-vasculaires ne sont pas classés parmi les effets bénins.

Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels. [81]

Les effets indésirables les plus fréquents des IRSN sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence, et les céphalées. [81]

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAO sont l'insomnie et les troubles de la vigilance. [81]

2.2.9.2. Effets cardiovasculaires

Du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques, et antagonistes adrénérgiques alpha-1 [81], les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire : une tachycardie, une hypotension orthostatique souvent modérée, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire et des troubles de conduction qui sont favorisés par l'existence de cardiopathies préalables et de troubles métaboliques (kaliémie). [56]

Les imipraminiques doivent donc être utilisés avec prudence en cas de troubles de la conduction.

L'intoxication aiguë par les imipraminiques est potentiellement grave du fait du risque cardiaque. Les antidépresseurs imipraminiques seraient impliqués dans 80% des tentatives de suicide médicamenteuses létales par prise d'antidépresseur. [113]

Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs. [81]

La Venlafaxine, pour des posologies élevées (200 mg/j), peut induire des hypertensions artérielles dose-dépendantes. [81]

2.2.9.3. Effets psychiques

Il s'agit de symptomatologie suicidaire, effets cognitifs, risque de virage maniaque et risque d'accélération des cycles thymiques.

• Symptomatologie suicidaire

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs diminuent les idées suicidaires et le risque de comportements suicidaires chez les patients déprimés.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des pays différents ont montré que l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs s'est accompagnée d'une diminution du taux de suicide. [114-115]

Ainsi, Isacson a estimé que le risque suicidaire est de 141/100 000 par an en population générale et de 259/100 000 par an chez les déprimés non traités. [116]

Jick et al. (1995) estiment quant à eux que le taux de suicide chez les patients déprimés traités par antidépresseurs est de 85/100 000 sujets par an, c'est à dire inférieur aux taux mis en évidence en population générale. [117]

Des résultats de méta-analyses d'études cliniques vont dans le même sens : la symptomatologie suicidaire s'améliore sous traitement antidépresseur. [118-119]

Ce résultat est également retrouvé chez le sujet âgé traité par antidépresseurs. [120-121]

Les méta-analyses comparant antidépresseurs et placebo, qui regroupent les études enregistrées auprès des autorités américaines (FDA), hollandaises ou britanniques [122-123] ne mettent pas en évidence de différence significative entre antidépresseurs et placebo pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide.

Quelques rares travaux ont suggéré un risque modéré d'idées suicidaires et de tentatives de suicide (sans aucun suicide documenté) chez des patients traités par antidépresseurs. Ainsi, le risque de syndrome de levée d'inhibition lié à l'amélioration du ralentissement psychomoteur alors que l'humeur demeure dépressive (J7 à J10-J20 du traitement) est classiquement signalé. Par ailleurs, chez l'adulte, des études de cas ont rapporté une émergence ou une aggravation des idées suicidaires sous Fluoxétine [124-125], en lien le plus souvent avec la survenue d'une akathisie. Dans une revue des ECR d'antidépresseurs chez l'adulte (87 650 patients) [126], Fergusson et al. mettent en évidence une augmentation du risque de tentatives de suicide, mais pas du risque de suicide chez les patients déprimés traités : les tentatives de suicide, dont la définition choisie peut être discutée, sont des événements rares : une tentative de suicide survient pour 684 patients traités. Si ces résultats étaient confirmés, ils ne remettraient toutefois pas en cause le rapport bénéfices/risques tout à fait favorable des antidépresseurs.

Certaines études se sont intéressées à comparer les classes d'antidépresseurs pour ce qui est de la symptomatologie suicidaire. Les méta-analyses de Khan et al. [127], Fergusson et al. [126], Martinez et al. [128] ne mettent pas en évidence de différences entre ISRS et « autres

antidépresseurs » pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide chez les patients déprimés. Seule l'étude de Donovan Etal. [129], dans un échantillon de 2 776 patients ayant commis une tentative de suicide, met en évidence un risque plus élevé sous ISRS que sous imipraminiques.

Ainsi, en termes de symptomatologie suicidaire, les bénéfices des antidépresseurs excèdent largement leurs éventuels risques, qui ne sont pas confirmés aujourd'hui chez l'adulte. Quoiqu'il en soit, tous les éléments sont réunis pour recommander de mettre en place une surveillance particulière du risque suicidaire, avec des consultations plus fréquentes chez les patients déprimés traités par antidépresseurs, en particulier en début de traitement ou lors de la survenue de symptômes, tels qu'une insomnie, une irritabilité, une anxiété, une hyperactivité et a fortiori des idées suicidaires [123-130]. Un avis spécialisé ou une hospitalisation peuvent être nécessaires.

• Effets cognitifs

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs améliorent globalement les fonctions cognitives, excepté les imipraminiques chez les sujets âgés en raison de leurs propriétés anticholinergiques [131].

Toutefois, dans certains cas, des altérations des fonctions cognitives ont été constatées sous antidépresseurs en prise unique ou lors d'administrations d'une durée de 3 semaines [132-133]. Ainsi les imipraminiques ont des propriétés anticholinergiques qui contrebalancent les effets antidépresseurs sur la cognition des sujets âgés.

• Risque de virage maniaque

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire des virages maniaques de l'humeur.

Ce risque est plus élevé dans les troubles bipolaires que dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires. Le risque de virage maniaque est par ailleurs plus élevé chez les patients bipolaires avec les imipraminiques qu'avec les autres antidépresseurs et le placebo [134-135]. Chez les patients unipolaires, le risque de virage maniaque n'est d'ailleurs pas différent sous antidépresseurs et sous placebo [134].

Dans l'étude de Peet [134], le pourcentage de virages maniaques chez les patients bipolaires est de 11,2% avec les imipraminiques, 3,7% avec les ISRS et 4,2% avec le placebo, alors que chez les patients unipolaires, la fréquence des virages maniaques est de 0,5% avec les imipraminiques, 0,7% avec les ISRS et 0,2% avec le placebo.

Gijsman et al mettent également en évidence des différences entre traitements chez les patients bipolaires : les imipraminiques induisent des virages maniaques dans 10% des cas, alors que l'ensemble des autres antidépresseurs n'en induisent que dans 3,2% des cas, et le placebo dans 4,7% des cas [135].

Avec les IMAOs, la fréquence des virages maniaques serait proche de celle qui est constatée sous imipraminiques [136].

Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniaques est réduite si les antidépresseurs sont administrés en association avec un thymorégulateur [137-138]. Mais elle ne semble pas différente chez les patients traités par thymorégulateur seul ou par l'association thymorégulateur et antidépresseur [138-139].

Ainsi, dans l'étude de Prien, les virages maniaques sont plus fréquents dans le groupe imipramine seule (53%) que dans le groupe lithium seul (26%) et le groupe lithium-imipramine (28%) [90]. De même, dans l'étude de Quitkin, la fréquence des virages maniaques ne diffère pas entre le groupe thymorégulateur seul (24%) et le groupe thymorégulateur-antidépresseur (10,5%) [139].

Enfin, le risque de virage maniaque semble génétiquement déterminé [140].

• Risque d'accélération des cycles thymiques

Dans le cas du trouble bipolaire, les antidépresseurs en monothérapie sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an). Celle-ci est en effet plus fréquente chez les patients bipolaires traités par antidépresseurs que chez les bipolaires ne recevant pas d'antidépresseurs [141].

Les facteurs de risque répertoriés de survenue de cycles rapides sont : le sexe féminin, un début précoce du trouble bipolaire, le trouble bipolaire de type II, et les antécédents de virage maniaque sous antidépresseur.

D'une façon plus générale, sous antidépresseurs, le rythme des cycles s'accélère chez un patient bipolaire sur deux et se ralentit dans un délai moyen de deux mois après l'arrêt du traitement antidépresseur [142].

En cas de survenue de cycles rapides, il est conseillé de diminuer et d'interrompre le traitement antidépresseur et de proposer un traitement thymorégulateur.

Une ECR a mis en évidence l'efficacité du divalproate de sodium dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires à cycles rapides [143].

2.2.9.4. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont également été décrits ; seuls certains d'entre eux sont évoqués ici.

• Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes : psychiques (agitation, confusion, hypomanie), végétatifs

(hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), ou digestifs (diarrhée) [78-81].

Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique. Celui-ci est souvent secondaire à un surdosage médicamenteux ou à certaines associations médicamenteuses (en particulier lors de l'association IMAO-lithium) [78-81]. Il survient plus souvent lors d'une prescription de novo [144].

La survenue d'un syndrome sérotoninergique justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter une hospitalisation.

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention du syndrome sérotoninergique. [78-81]

• Abaissement du seuil épileptogène

Il s'agit d'un effet indésirable principalement induit par les imipraminiques. Ainsi, le taux de crises d'épilepsie avec les imipraminiques varie de 0,1 à 0,6% [145-146] contre 0,1% avec la Paroxétine [146]. Cet effet est dose-dépendant [56]. La clomipramine, la Maprotiline et l'Amitriptyline risquent d'augmenter la fréquence des crises d'épilepsie pour des posologies supérieures à 200 mg/j.

• Prise de poids

Des prises de poids peuvent survenir par l'intermédiaire d'une augmentation de l'appétence aux sucres [78]. Pour les imipraminiques, cet effet indésirable a été corrélé à l'intensité du blocage des récepteurs histaminiques H1 centraux [56]. Il est retrouvé avec d'autres molécules.

• Symptômes sexuels

Les causes des troubles sexuels sont nombreuses : somatiques, psychiatriques (notamment troubles dépressifs et anxieux) et psychologiques, et médicamenteuses [147].

La prévalence des symptômes sexuels chez les patients déprimés est plus élevée qu'en population générale [148-149].

Avant d'envisager un effet indésirable des antidépresseurs devant des plaintes sexuelles, il faut savoir évoquer les autres causes de troubles sexuels chez les patients déprimés : la dépression, la présence d'une autre pathologie concomitante, les troubles sexuels primaires.

Les symptômes sexuels induits par les antidépresseurs sont en premier lieu une diminution du désir et des troubles de l'orgasme [78].

Tous les antidépresseurs peuvent être impliqués dans la survenue de troubles sexuels [147-150-151].

Les antidépresseurs qui entraînent le plus de symptômes sexuels sont les ISRS. Ceux-ci surviennent chez environ la moitié des patients traités par ISRS [151-152].

Les imipraminiques induiraient des troubles sexuels chez 30% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 20% des hommes et 10% des femmes.

Le Moclobémide induirait des troubles sexuels chez 25% des patients [154]. La Phénelzine (non commercialisé en France) induirait des troubles sexuels chez 40% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 30% des hommes et plus de 30% des femmes [153].

La Mirtazapine et la Tianeptine induiraient moins d'effets indésirables sexuels que les ISRS [155-156-157-158].

Il en est de même pour le Bupropion (non commercialisé en France) [159].

Cependant, compte tenu des qualités méthodologiques des études, ces données sont encore à confirmer.

2.2.10. Principales caractéristiques pharmacologiques

Bien qu'ayant en commun l'indication dans le traitement des EDM, chaque classe possède ses propres caractéristiques et son profil de tolérance.

Caractéristiques communes :

Tous les antidépresseurs ont en commun leur aptitude à corriger l'humeur dépressive dans un délai de 2 à 4 semaines. Du fait de ce délai de l'action antidépressive, il est nécessaire de surveiller le phénomène de levée d'inhibition psychomotrice en début de traitement, pouvant nécessiter l'adjonction d'un traitement anxiolytique.

De plus, les antidépresseurs peuvent, dans certains cas, entraîner un virage de l'humeur dans le sens d'une euphorie pathologique hypomaniaque ou maniaque. Ce virage pose le problème de l'existence d'un trouble bipolaire potentiel ou de l'effet pharmacologique propre de l'antidépresseur. Il impose l'arrêt du traitement antidépresseur.

Enfin, les antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique en cas de surdosage ou d'interaction médicamenteuse. Une fois identifié, il justifie l'arrêt du traitement.

2.2.11. Modalité de début de traitement

2.2.11.1. Le choix du traitement

Lors de la prescription d'un antidépresseur (AD) il faut prendre en considération :

- la préférence du patient et du médecin
- la réponse antérieure à un antidépresseur
- la sécurité, la tolérance et les effets secondaires anticipés
- les comorbidités somatiques ou psychiatriques
- les coûts.

Le choix de l'antidépresseur doit être personnel et introduit progressivement. Il est recommandé de choisir le mieux toléré et le moins dangereux.

Les recommandations actuelles proposent comme choix initial les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline (ISRN), Ces classes de médicaments ont une efficacité similaire pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs et seul le profil des effets indésirables est différent. [160]

Une méta-analyse plus ancienne évaluant l'efficacité des AD de nouvelle génération sur un épisode dépressif majeur a montré que les molécules suivantes ont davantage d'intérêt, même si globalement l'effet des AD est modéré : Escitalopram, Sertraline, Venlafaxine et Mirtazapine. La Sertraline et l'Escitalopram présentent le meilleur profil sur le plan de la tolérance, faisant d'eux le premier choix en MPR. [161]

Les tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) sont de moins en moins prescrits comme traitement initial au vu de leur profil d'effets secondaires et leur toxicité en cas de surdosage. Ils sont indiqués pour des dépressions de degré sévère ou avec indication spéciale, par exemple lors de syndrome douloureux chronique.

Dans les traitements impliquant un mineur, il est recommandé de demander l'avis d'un pédopsychiatre.

Pour le sujet âgé, l'initiation sera plus progressive (débuter avec la demi-dose initiale adulte) avec un suivi médical plus rapproché, notamment de la tolérance, et la posologie adaptée à la fonction hépatique et rénale.

Un antidépresseur sédatif est préconisé pour une dépression de type anxieux (anxiété, irritabilité, trouble du sommeil) tandis qu'un antidépresseur stimulant est favorisé lors de dépression inhibée (sommolence, apathie, aboulie, ralentissement psychomoteur).

Pour certaines molécules, le traitement est débuté à faible posologie et les doses sont augmentées graduellement jusqu'au résultat thérapeutique. La dose cible est très importante car une des premières causes de non-réponse au traitement antidépresseur est une posologie journalière insuffisante.

Il faut souvent attendre 2 à 4 semaines avant de constater les premiers effets bénéfiques du traitement, cependant, on ne peut pas juger réellement de son efficacité avant 4 à 6 semaines. Cette action différée influe beaucoup sur l'abandon du traitement.

En outre, de ce délai d'action, découle une notion importante, celle de la « levée d'inhibition ». Il s'agit d'une période de quelques jours qui peut survenir environ 15 jours après le début du traitement, qui nécessite une attention particulière et impose une surveillance médicale.

Elle correspond au moment où l'efficacité du traitement sur le ralentissement psychomoteur apparaît alors que l'action sur l'humeur reste incomplète et que les idées suicidaires peuvent persister.

C'est une période critique chez certains patients pendant laquelle un risque de passage à l'acte peut être majoré (le risque de décès est rare sous traitement bien surveillé et ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du traitement antidépresseur).

En début de traitement, la prescription d'un traitement sédatif accompagnant celle de l'antidépresseur est assez courante, dans un but à la fois anxiolytique et hypnotique afin de soulager le patient en attendant les effets de l'antidépresseur, et de prévention de la levée d'inhibition.

Ce traitement doit être de courte durée. Les benzodiazépines sont les molécules de choix grâce à leurs propriétés : action contre l'anxiété, action contre l'angoisse, hypnotique, relaxation musculaire et anticonvulsivant.

Leur durée de prescription doit être limitée dans le temps (de 8 à 12 semaines) du fait des effets secondaires (sur la mémoire et l'attention en particulier) et du risque de dépendance.

La surveillance en début de traitement est importante afin de confirmer la réponse à la pharmacothérapie, d'évaluer la tolérance au traitement et de renforcer l'observance.

2.2.11.2. Durée du traitement

Le traitement d'un premier épisode dépressif dure en général de 4 à 6 mois : 6 à 12 semaines de phase d'attaque qui vise la rémission symptomatique ; 16 à 20 semaines de consolidation pour prévenir les rechutes.

Lorsque des symptômes résiduels persistent, le traitement sera poursuivi jusqu'à la rémission complète.

En cas d'épisodes récurrents, un traitement de maintenance peut être envisagé après la phase de consolidation.

2.2.11.3. Arrêt du traitement

• Modalités d'arrêt

Au terme d'un traitement bien conduit, l'arrêt du traitement doit être envisagé avec le patient, en l'informant des différents paramètres disponibles, en particulier du risque de rechute ou récurrence symptomatique.

Il est recommandé de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt. [162]

La forme galénique en gouttes peut présenter un intérêt pour les réductions de posologie.

Le syndrome de sevrage ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

La période de diminution et d'arrêt du traitement est une période à risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement. L'arrêt doit donc s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des consultations, afin de rechercher les signes précoces d'une rechute ou d'une récurrence dépressive.

La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue. Elle sera généralement comprise entre 1 mois et 6 mois, par exemple :

- traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;

- traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Après la phase de maintenance, plusieurs auteurs recommandent de diminuer la dose d'un quart toutes les 4 à 6 semaines sur une période de 2 à 3 mois, ou de la diminuer progressivement sur 6 mois. **[163-164]**

- Syndrome de sevrage (ou syndrome d'arrêt)

En l'absence de décroissance posologique progressive, un syndrome de sevrage peut apparaître dans les 4 jours qui suivent l'arrêt du traitement dans 86% des cas et dans la semaine qui suit l'arrêt dans 93% des cas. **[165-166]**

Le syndrome de sevrage dure quelques jours, moins d'une semaine en moyenne. Ses mécanismes étiopathogéniques restent mal connus à ce jour. **[167-168]**

Ses symptômes les plus habituels sont: anxiété, irritabilité, syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, sensation de malaise, vomissements, diarrhée, frissons), fatigue, cauchemars, insomnie, sensations vertigineuses, nausées, céphalées et troubles sensoriels. **[169-170]**

Le diagnostic différentiel du syndrome de sevrage peut être celui d'une rechute de la symptomatologie dépressive ou d'un syndrome pseudo-grippal.

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire un syndrome de sevrage. **[171]** Ce syndrome de sevrage est d'autant plus fréquent que la posologie est élevée, la durée de traitement prolongée (rarement en dessous de 5 semaines), la demi-vie courte, et que le sujet est un enfant ou un nouveau-né (imprégnation au cours de la grossesse). **[171-172]**

Les symptômes sont plus sévères avec les IMAO qu'avec les imipraminiques, les IRSN et les ISRS. **[173]** Avec les ISRS, les symptômes les plus fréquents sont les vertiges et dans une moindre mesure l'ataxie. **[165]** Des études rétrospectives comparant les ISRS ont confirmé le faible taux de syndrome de sevrage avec la Fluoxétine (0 à 14%) du fait de sa demi-vie d'élimination plus longue (Fluoxétine : 4 à 6 jours, Norfluoxétine : 4 à 16 jours), par comparaison avec la Paroxétine, la Sertraline et la Fluvoxamine (80%). **[166-174]**

Le traitement du syndrome de sevrage consiste en la réintroduction de la posologie antérieure de l'antidépresseur, en une information du patient sur le caractère transitoire de ses symptômes, puis en réalisation d'un sevrage du traitement encore plus progressif. Il est aussi recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

- Alliance thérapeutique et observance

L'alliance thérapeutique est une des clés de l'observance thérapeutique. On désigne par observance, adhésion au traitement, ou compliance (qui est un anglicisme), l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant un programme thérapeutique, qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie. [175]

Une des premières causes d'« inefficacité » d'un traitement antidépresseur est sa mauvaise observance.

Trente à 60% des patients prennent en effet leur traitement d'une façon irrégulière voire arrêtent le traitement de leur propre initiative, en informant ou non leur médecin traitant. [176-177] Par exemple, un retard de deux semaines sépare la première prise de traitement et la prescription pour 15 à 25% des patients. [178]

Seulement deux tiers des patients non observants sont repérés par les médecins. [179-180]

Par ailleurs, les déterminants de l'observance thérapeutique sont nombreux. [181] Une méta-analyse récente [182] montre que les patients déprimés ont trois fois plus de risque que les patients non déprimés de ne pas prendre correctement leur traitement médical. L'état dépressif et ses représentations, en particulier les cognitions dépressives négatives, empêchent nombre de déprimés de croire en l'effet thérapeutique des antidépresseurs, notamment lorsque les troubles paraissent liés à des événements de vie. [183]

Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur, qui est de l'ordre de 10 à 20 jours, est un facteur limitant supplémentaire de l'observance, car le patient ne peut pas constater d'emblée les effets positifs du traitement sur l'humeur. [184]

L'observance est inversement corrélée au nombre de médicaments prescrits, et au nombre de prises quotidiennes, à la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission. [185-186] Maddox et al. [187] ont ainsi montré que, pour les patients déprimés traités par antidépresseurs, le pourcentage de patients interrompant leur traitement est corrélé positivement à la durée de ce traitement, allant de 11% au cours de la première semaine de traitement, à 52% après 12 semaines de traitement. De même, la proportion de patients observants décroît de 63% à 40% entre les 6ème et 12ème semaines de traitement. L'existence d'effets indésirables liés aux traitements diminue l'observance, ce d'autant plus qu'ils sont plus invalidants. [176]

L'alliance thérapeutique repose avant tout sur la qualité de la relation médecin-malade [188-189] et l'information et l'éducation du patient à propos de différents points : effets bénéfiques attendus du traitement, effets indésirables éventuels, délai d'apparition de ces différents types d'effets, modalités de prise du traitement, nécessité de l'observance thérapeutique, nécessité de poursuivre le traitement même après amélioration clinique, modalités d'évolution au long cours et durée envisagée du traitement, possibilités de contact en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles, nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement. [190] Des programmes psycho-éducatifs spécifiques peuvent favoriser l'observance du traitement antidépresseur. [191-192]

Il faut insister sur le fait que l'effet thérapeutique n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical.

Ces éléments, qui s'intègrent dans le cadre de l'alliance thérapeutique, sont une des clés de l'observance thérapeutique et d'une bonne efficacité thérapeutique.

2.2.12. Prévenir les risques d'automédication

On parle d'automédication quand un patient se prescrit lui-même des médicaments sans l'avis d'un spécialiste. Dans beaucoup de cas, ce n'est pas une solution. L'automédication est un traitement médicamenteux que se prescrit un patient sans avoir, au préalable, consulté un médecin. Les médicaments en vente libre ne sont pas nécessairement inoffensifs, et ce qui représente un danger, c'est de mal les utiliser. Dans le commerce, on trouve des médicaments pour soigner de nombreuses maladies et la dépression n'échappe pas à la règle.

Vous pourrez trouver en vente libre, des remèdes à base de plantes comme le millepertuis. Ces remèdes peuvent prendre plusieurs formes : comprimés, tisanes, décoctions... Par ailleurs, sachez qu'aucun approfondissement scientifique, employant les mêmes critères que les études menées sur les médicaments antidépresseurs, n'a pas été mené afin de prouver l'efficacité de ces médicaments. Le peu d'études qui y ont été consacrées ne considère pas le degré d'intensité de la maladie et ne fait pas le lien entre l'efficacité des produits, la nature des troubles et leur intensité.

La dépression n'est pas une maladie à prendre à la légère et l'automédication n'est pas une solution. Dès l'annonce du diagnostic, il est primordial de commencer un traitement dans les plus brefs délais. Opter pour l'automédication en essayant des remèdes alternatifs qui pourraient comporter des risques, retardera la guérison. Dans certains cas, d'autres méthodes douces comme l'acupuncture sont aussi recommandées. Toutefois, cette dernière agit plutôt sur les troubles de l'anxiété et les effets du stress et non la dépression.

Ce qu'il faut savoir sur ces médicaments...

Ces médicaments sont obtenus à partir de plantes comme le houblon, le ginseng et le millepertuis, utilisés pour traiter la dépression.

- Ils sont employés dans le contexte d'une dépression dite légère.
- Ils ont aussi des effets secondaires. Par exemple, ils peuvent contribuer à éliminer plus rapidement certains médicaments de l'organisme et ainsi réduire leur efficacité.
- Ils doivent être prescrits par un phytothérapeute, une spécialiste du traitement des maladies par les plantes.

Des remèdes qui n'en sont pas médicamenteux.

Il s'agit d'autres remèdes utiles et qui portent des fruits, mais qui n'ont aucun effet sur la dépression :

- Pratiquer une activité sportive

- Faire un régime alimentaire
- Pratiquer des techniques de relaxation
- Faire un voyage
- Faire une cure de sommeil. [193]

2.2.13. Explication de conduite à tenir en cas des effets secondaires

2.2.13.1. Antidépresseurs et effets indésirables

La dépression est un dur moment à passer et les médicaments peuvent être d'une grande aide pour retrouver goût à la vie. Toutefois, puisque tous les médicaments peuvent avoir des effets indésirables, les antidépresseurs ne font pas exception. Cet aspect désagréable de ce type de médicament ne devrait cependant pas empêcher leur prise s'ils s'avèrent nécessaires, car souvent les bénéfices de l'antidépresseur surpassent ses côtés négatifs.

Heureusement, il y a souvent une tolérance au médicament qui s'installe, ce qui amoindrit significativement les effets secondaires. De plus, certains trucs peuvent aider à mieux vivre avec ceux-ci. Par exemple, il est commun de débiter graduellement les antidépresseurs pour habituer progressivement l'organisme à l'effet du médicament. De cette façon, chaque étape est plus facile à traverser, les effets secondaires étant généralement liés à la dose. En d'autres mots, plus on augmente la dose de l'antidépresseur, plus le risque est élevé de les ressentir.

2.2.13.2. Effets indésirables selon la classe de médicament

Tous les antidépresseurs n'ont pas les mêmes effets indésirables. De plus, ceux-ci ne présentent pas tous la même intensité. Ainsi, certains médicaments sont davantage reconnus pour un effet secondaire particulier, bien que d'autres agents puissent également l'entraîner.

Par ailleurs, les premiers antidépresseurs qui ont été mis sur le marché provoquent davantage d'effets indésirables chez les gens qui les prennent comparativement aux médicaments plus récents. Donc, ce sont généralement ces derniers qui sont prescrits en premier.

Aussi, comme la réponse au traitement antidépresseur varie vraiment d'un individu à l'autre, une combinaison de médicaments pourrait être jugée préférable par le médecin. Cela risque donc de causer davantage d'effets secondaires. Un point favorable de cette variabilité de réponses au traitement est la gamme élargie d'antidépresseurs qui existe sur le marché.

Cela permet de changer de médicament s'il n'est pas suffisamment efficace ou s'il est mal toléré. Ainsi, il est fort probable que le médecin et le patient trouveront ensemble le traitement optimal pour bien traiter les symptômes de dépression et favoriser une meilleure tolérance.

2.2.13.3. Effets indésirables les plus fréquents et leur gestion

Bien que la liste d'effets indésirables possibles puisse être plutôt longue, certains surviennent plus souvent. Des trucs existent pour mieux vivre avec eux le temps que notre organisme s'y habitue.

Tableau 3 : prévention et correction des effets secondaires [194]

Effets secondaires	Gestion des effets secondaires
Bouche sèche	<ul style="list-style-type: none"> • Boire souvent un peu d'eau • Sucrer de la glace • Prendre de la gomme ou un bonbon sans sucre • Éviter l'alcool et la caféine • Cesser de fumer • Utiliser un substitut de salive
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> • Faire de l'activité physique régulièrement • Manger plus de fibres (25 à 30 grammes par jour) • Prendre un supplément de fibres • Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour) • Ne pas retarder le moment d'aller à la selle • Toujours prévoir le même moment dans la journée pour aller à la selle • Utiliser des médicaments contre la constipation sous le conseil du Pharmacien
Somnolence	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre l'antidépresseur à l'heure du coucher • Éviter de conduire ou de faire une activité qui demande de la vigilance si l'on ressent de la somnolence • Éviter l'alcool ou toute autre substance pouvant en causer • Privilégier un environnement calme à l'heure du coucher • Ne pas faire de sieste le jour
Insomnie	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter les stimulants quelques heures avant l'heure du coucher (ex. : chocolat, café, thé) • Appliquer des techniques de relaxation • Faire de l'activité physique régulièrement durant le jour • Instaurer une routine pour l'heure du coucher et du lever • Utiliser la chambre seulement pour dormir ou pour les activités sexuelles
Nausées et vomissements	<ul style="list-style-type: none"> • Manger de plus petits repas plus fréquemment dans la journée • Éviter les aliments gras, sucrés et épicés • Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour) • Éviter les odeurs fortes (ex. : parfums, nourriture, tabac) • Éviter l'alcool • Au besoin, prendre quelques doses de médicament contre les nausées et vomissements sous le conseil du pharmacien
Baisse de pression	<ul style="list-style-type: none"> • Se lever lentement de la position couchée à assise, puis de la position assise à debout • Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour)
Gain de poids	<ul style="list-style-type: none"> • Faire de l'activité physique • Adopter de saines habitudes alimentaires • Manger des crudités avant le repas pour diminuer la taille de celui-ci • Éviter les aliments gras et sucrés • Consulter un ou une nutritionniste
Dysfonction	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter toujours avec votre pharmacien ou votre médecin si vous

sexuelle	<p>éprouvez un effet indésirable de nature sexuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne jamais modifier le traitement sans en avoir discuté avec votre médecin ou votre pharmacien • Envisager de changer le médicament pour un autre • Considérer l'usage d'un médicament ou d'un produit pour aider au problème vécu, comme une médication contre la dysfonction érectile ou un lubrifiant lors des relations sexuelles (pour une femme)
----------	---

En somme, le traitement de la dépression peut varier grandement d'une personne à l'autre, tout comme les effets indésirables perçus. Heureusement, il est possible de bien gérer ceux-ci pour minimiser leur impact sur la qualité de vie. Ces médicaments peuvent jouer un rôle important dans le bien-être mental des personnes qui souffrent de dépression, il ne faut donc pas que les effets secondaires prennent le dessus sur les effets bénéfiques. Le pharmacien est lui aussi indispensable dans le traitement de la dépression. Il peut notamment :

- déterminé si l'effet ressenti est lié avec l'antidépresseur;
- donné des trucs pour contrôler les effets indésirables;
- discuter avec la personne et le médecin d'ajustements à la thérapie, comme une réduction du dosage, un changement pour un autre médicament ou l'ajout d'une mesure visant à corriger la situation (comme par exemple un autre médicament).

La bonne gestion des effets indésirables des antidépresseurs est possible, il ne faut donc pas se décourager lorsqu'ils surviennent. Rappelez-vous à quel point votre santé mentale et votre bonheur sont importants; cela vous aidera à suivre assidûment votre traitement et vous motivera à vous mettre en mode « recherche de solutions » avec l'aide de votre pharmacien. [194].

2.3. Addiction et dépression

2.3.1. Comorbidités trouble dépressif/addiction aux substances psychoactives

La fréquence de la comorbidité trouble dépressif/addiction(s) doit conduire les cliniciens à s'interroger systématiquement de l'existence de conduites addictives chez les patients déprimés et de l'existence de troubles dépressifs chez les toxicomanes. Il est nécessaire de prendre en charge des patients à doubles diagnostic le plus précocement possible, notamment en raison du risque suicidaire très important dans cette population. Beaucoup d'auteurs recommandent le sevrage comme stratégie thérapeutique pour améliorer les patients à double diagnostic. Cependant, quelques études récentes ont suggéré l'intérêt de traiter ces patients par des traitements antidépresseurs [195], même en l'absence de sevrage. [196-197]

Les sens de causalité de la comorbidité troubles dépressifs/addictions aux substances psychoactives sont complexes:

- Les troubles dépressifs (épisodes dépressifs majeurs isolés ou récurrents) peuvent précéder l'addiction, les drogues servant d'automédication. [198]
- Les troubles dépressifs peuvent être secondaires aux addictions, appelés aussi troubles dépressifs induits par les substances dans les classifications internationales. Les troubles sont induits, soit par la dépendance aux substances sédatives ou le sevrage substances stimulantes (cocaïne et amphétamines).
- Les liens sont souvent bidirectionnels.
- Les troubles dépressifs et les addictions peuvent être favorisés par des facteurs communs, notamment des troubles de personnalité.

2.3.2. Aspects cliniques

Les troubles dépressifs peuvent se rencontrer à tous les stades de l'évolution du processus addictif. Ils sont fréquemment un motif de recours aux soins [199]. L'expression symptomatique de la dépression chez les patients dépendants aux drogues est fréquemment comportementale : irritabilité, conduites de risques, comportements agressifs, conduites suicidaires, intoxications massives [200-201]. Les signes dépressifs habituels de dépression sont retrouvés au 2ème plan du tableau clinique : tristesse, ralentissement, auto dévalorisation.

Les sujets dépendants aux drogues sont fréquemment également alcool dépendants.

2.3.3. Aspects thérapeutiques

Il existe un consensus sur l'intérêt de traiter simultanément les troubles de l'humeur et les addictions [202]. Traiter seulement un trouble est insuffisant. Il est également nécessaire de prévoir la double prise en charge sur le long terme, l'amélioration symptomatique n'étant que la première étape de la rémission. Il y'a peu d'études spécifiques qui ont évalué l'efficacité des médicaments antidépresseurs chez les patients à double diagnostic dépression/addictions aux drogues [203]. Certaines études spécifiques n'ont retrouvé que certains antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) tels que l'Escitalopram étaient efficaces chez ces patients. [204]

2.4. Antidépresseurs et alcool

***un mélange à proscrire**

La consommation d'alcool est fortement déconseillée pendant un traitement sous antidépresseurs. Quels sont les risques d'une telle association ?

Les antidépresseurs, prescrits par un médecin, doivent faire l'objet d'une observance et d'un suivi rigoureux. La prise d'alcool est alors fortement déconseillée, puisqu'elle risque d'accroître les éventuels effets indésirables des médicaments. La question du traitement de l'alcoolisme est pourtant cruciale, et la prise d'antidépresseurs a toute sa place dans la prise en charge de l'état alcoolique.

-Les effets secondaires des antidépresseurs

Comme le précise le spécialiste : "Les effets secondaires des antidépresseurs dépendent de leur classe médicamenteuse. Ils sont généralement très transitoires et dus à l'imprégnation sérotoninergique initiale". Par exemple, les antidépresseurs sérotoninergiques peuvent entraîner des bouffées de chaleur, de l'anxiété, de l'insomnie, des vertiges mais aussi des manifestations digestives comme des diarrhées ou de la constipation.

-Les risques de cumuler alcool et antidépresseurs

La prise d'alcool peut justement amplifier ces effets secondaires tout en diminuant l'effet du médicament antidépresseur. Il existe également d'autres risques : "Conjugué à des antidépresseurs, l'alcool peut entraîner une somnolence, déjà favorisée par la prise d'alcool elle-même, mais aussi une augmentation du risque hépatique".

Il est donc primordial de bannir totalement la prise d'alcool pendant le traitement et d'observer strictement la posologie prescrite par le médecin psychiatre et ses recommandations. Le Docteur Neveu précise qu'il n'existe pas d'effet secondaire typique à une classe de molécule en particulier et que le risque est le même pour tous les médicaments antidépresseurs.

-Alcool et dépression, quelle prise en charge ?

De nombreux alcooliques présentent un profil dépressif et doivent donc être soignés. "La comorbidité des deux troubles est très fréquente. Un psychiatre doit toujours rechercher une dépression chez un patient alcoolique et inversement".

La difficulté est encore plus grande pour ces patients que pour des individus qui ne boiraient qu'occasionnellement. Comme le précise le Docteur Neveu, ils sont aussi plus à risque de souffrir de dépression : "Alors que pour un homme ou une femme qui n'a pas un usage pathologique de l'alcool, le risque de souffrir d'un EDM (état dépressif majeur) au cours de sa vie est de 16 %, ce taux passe à 40 % pour les personnes alcooliques".

Le dialogue entre le médecin et son patient est alors fondamental puisqu'il sera nécessaire de trouver un traitement efficace sur la dépression mais aussi sur le problème d'alcool. C'est l'état initial du patient qui déterminera alors la manière dont il sera pris en charge. "Quelqu'un qui a des idées suicidaires verra sa dépression traitée en premier. A l'inverse, quelqu'un avec une hépatite alcoolique sera soigné en priorité pour son addiction à l'alcool".

En dehors de ces cas extrêmes, c'est le psychisme du patient, son état et sa disponibilité qui orienteront le traitement. "Parfois, l'alcool est une tentative de traiter la dépression, dans ce cas, on la traitera en premier. Mais il ne faut pas oublier que l'alcool a un effet dépressiogène réel et que le traitement de l'addiction est souvent une priorité. Si cela est possible, il faut traiter les deux problèmes simultanément".

-L'importance du suivi psychologique

La prise en charge en psychothérapie est également fondamentale. "L'antidépresseur traite les émotions mais pas les causes de l'apparition des troubles thymiques. Ces causes sont

généralement des schémas dysfonctionnels ou des dysfonctionnements interpersonnels. Une psychothérapie ayant démontré son efficacité dans la dépression (thérapie cognitive et comportementale ou thérapie interpersonnelle) est donc très souhaitable". [205]

2.5. La prescription des Antidépresseurs chez

2.5.1. La personne âgée :

Le traitement de la dépression de la personne âgée relève des mêmes principes que celui des adultes jeunes. Toutefois, comme il existe insuffisamment d'études sur l'efficacité des antidépresseurs ou des prises en charge non médicamenteuses dans cette population d'âgés ou de vieux-vieux, ceci doit inciter au respect de règles de prudence, compte tenu des spécificités et dans certains cas de la fragilité des personnes âgées. D'autre part, la dépression du sujet âgé peut altérer rapidement la qualité de vie et s'accompagner de morbidité plus élevée que d'autres pathologies chroniques. Les conséquences sur l'autonomie peuvent conduire vers un pronostic sévère à court terme. Un taux de réponses positives de 50 à 65% serait obtenu à la suite d'un traitement par antidépresseur tandis que, si la prise en charge est globale et adaptée, comprenant un traitement médicamenteux, un soutien psychothérapeutique et une adéquation du milieu de vie, les résultats pourraient être sensiblement améliorés. Un des challenges est d'identifier un état dépressif chez une personne âgée, il est souvent très difficile de ne ni sous-estimer, ni surestimer l'existence de symptômes dépressifs justifiant d'un traitement : Si la personne âgée verbalise peu sa souffrance morale, si les plaintes somatiques sont au premier plan ou bien la dépression est concomitante d'autres pathologies, l'importance d'un traitement peut ne pas être au premier plan. Par ailleurs le retentissement sur la qualité de vie peut être reconnu et même solutionné par les services sociaux sans que la dépression ne soit évoquée et traitée, avec le risque de passage à un état chronique. Enfin un des problèmes les plus difficiles est celui du diagnostic concomitant de démence et dépression, où l'utilisation de critères de dépression spécifiques à la Maladie d'Alzheimer pourrait être importante. Pour l'ensemble de ces raisons, il est reconnu que seul un tiers des patients déprimés recevrait une prise en charge adaptée. Un avis spécialisé est utile, quand le diagnostic et la décision thérapeutique sont incertaines, pour les patients ayant une maladie psychiatrique concomitante, des idées suicidaires et un risque de passage à l'acte, un refus de soins et/ ou d'alimentation une dépression sévère ou répondant mal aux antidépresseurs. Le traitement se doit, comme souvent en gériatrie d'être utile, plus qu'efficace. Ceci implique une rapidité de décision thérapeutique, une coordination multidisciplinaire, l'élaboration d'un projet d'aide global. Les thérapeutiques comprennent les traitements chimiques, l'électroconvulsivothérapie, les psychothérapies et la prise en charge psychosociale. La difficulté étant la poly médication des patients âgés, le caractère dépressif de certaines molécules et le risque augmenté d'interactions entre les médicaments. Les objectifs du traitement selon le National Institute on Aging(1993), (tableau 1) sont de :

Tableau 4 : les objectifs du traitement (NIA).

- Diminuer les symptômes de la dépression
- Réduire le risque de rechutes et de récurrences
- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer l'état de santé

Plusieurs points sont à considérer avant l'instauration du traitement et pendant la période de suivi : Quels patients traiter ? Quels examens préalables réaliser ? Quelles contre-indications ? Comment choisir et conduire le traitement ? Comment en évaluer l'efficacité ? Sans oublier d'informer le patient de son état et des traitements envisagés et des bénéfices escomptés, ce dernier point relève de la dimension éthique de tout soin gériatrique. [206]

***Traitements médicamenteux**

Classes pharmacologiques

La biologie de la dépression majeure repose sur l'hypothèse, depuis longtemps étayée, d'une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques. Les axes de recherche proposent d'autres mécanismes et en particulier des interactions très importantes avec les autres systèmes neurobiochimiques, ce qui pourrait être une explication de la grande hétérogénéité clinique des dépressions. Les molécules actuellement disponibles sont les Imipraminiques et apparentés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA). Citons également les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non et les autres antidépresseurs non Imipraminiques -non-IMAO. [207]

***Mise en place d'un traitement antidépresseur**

1- Décider d'une prescription

Au terme d'une démarche diagnostique cohérente, tous les états dépressifs de la personne âgée devraient bénéficier d'un traitement antidépresseur. Avant la prescription il importe de s'assurer des contre-indications par l'examen des fonctions rénales et hépatique et un bilan cardiaque. Par ailleurs il existe des tableaux diagnostiques complexes qui rendent la décision de prescrire difficile :

- Chez le patient dément, détecter un syndrome dépressif au moment où le sujet pourrait bénéficier d'un traitement antidépresseur peut ne pas être simple.

- Chez le patient vasculaire : devant une dépression de l'âge le médecin doit évaluer les facteurs de risque vasculaires (hypertension, hyperglycémie, hypercholestérolémie, tabagisme, inactivité physique). Le traitement de la dépression devra prendre en compte un contrôle optimal de ces facteurs. En effet les lésions micro vasculaires de la substance blanche frontale et sous-corticale sont responsables de symptômes dépressifs.

- Chez les aidants de patients Alzheimer : Le risque de dépression par épuisement chez les aidants nécessite d'évaluer régulièrement les capacités à faire face et les traitements éventuels à mettre en place.

- La dépression de fin de vie des patients âgés. La détresse, le découragement, les idées de mort sont tellement explicables qu'elles ne sont pas toujours rapportées à un état dépressif et donc traitées. En phase terminale les IRSS peuvent participer du confort de vie, l'accompagnement psychologique fait partie du processus de soin.

- La dépression subsyndromique : le problème de traiter ou pas se pose devant l'existence de quelques signes dépressifs. L'efficacité des antidépresseurs n'a pas été suffisamment étudiée dans ce cadre-là pour pouvoir élaborer des conduites thérapeutiques. Certains travaux montrent que ces patients sont à risque de développer un authentique épisode dépressif, d'où l'importance de régulièrement les suivre et évaluer leur état thymique, les conseils sociaux et environnementaux trouvent là toute leur place. L'indication d'une prise en charge psychologique peut être proposée.

2- Initiation et surveillance d'un traitement anti -déresseur

Toutes les classes d'antidépresseurs ayant démontrées une efficacité équivalente et ce dans 60% des cas, le choix d'une molécule se fera selon des critères de tolérance et de risque d'effets délétères minimum. En première intention que ce soit en ambulatoire, en service gériatrique ou en milieu spécialisé, la prescription d'IRSS ou IRSS/NA (tableau 2) est pertinente, en raison de leur faible cardiotoxicité, et de leur bonne maniabilité, le choix devant tenir compte de la demi-vie et des métabolites actifs (tableau 2).

Tableau 5 : Antidépresseurs IRSS IRSS/NA

D.C.I et Spécialité	Posologie (mg/j)	Demi-vie
Fluvoxamine -Floxyfral-	100 à 300	15h
Paroxétine -Deroxat-	20 à 40	24h
Sertraline -Zoloft-	50 à 200	26h
Citalopram -Seropram-	20 à 60	33h
Fluoxétine -Prozac-	20 à 60	24 à 96h
Mirtazapine -Norset-	30 à 45	30h
Venlafaxine -Effexor-	150 à 300	5h
Milnacipran -Ixel-	50 à 100	8h

La posologie d'initiation peut être la même que chez l'adulte. Dans certains cas chez le sujet âgé fragile notamment il est concevable d'initier une dose minimale avec une augmentation progressive guidée par la tolérance et l'efficacité ou selon les recommandations du "PROSPECT Group" 0 : par exemple avec le Citalopram 10mg le premier jour puis 20mg les 6 jours suivants et 30mg à partir du huitième jour. Les antidépresseurs Imipraminiques sont employés en cas d'échec des autres traitements antidépresseurs ou s'il s'agit d'une dépression résistante ou de type mélancolique. Ils ont également leur indication lors de traitement antérieur satisfaisant avec ces molécules et restent les molécules de référence en cas de

dépression sévère. Leur action anticholinergique doit faire redouter leurs effets sédatifs et cardio-vasculaires, le risque confusogène, majeur surtout en cas de pathologie dégénérative de type Alzheimer. Leur prescription nécessite le plus souvent un avis spécialisé. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont fait la preuve de leur efficacité. Le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduit avec les IMAO-A. Dans la majorité des cas, il va s'agir d'une monothérapie antidépressive, cependant si la composante anxieuse est majeure ou si les troubles du sommeil sont invalidants une coprescription symptomatique est justifiée. Les effets secondaires sont moindres avec les IRSS et les IRSS/NA qu'avec les antidépresseurs Imipraminiques. Ils peuvent être prévenus ou diminués en utilisant la dose minimale et augmentant, si nécessaire la posologie après au moins deux semaines après la mise en route. Les IRSS, ayant peu d'affinités pour les récepteurs cholinergiques, ils ont peu d'effets anticholinergiques à l'exception de la Paroxétine où le risque est cependant modéré. Ces effets secondaires ne sont pas négligeables:

1. Digestifs, à type de nausées, anorexie, diarrhée sont particulièrement à surveiller chez la personne âgée à risque de dénutrition; si ces effets persistent après 4 à 5 jours le choix thérapeutique est à reconsidérer. Les sensations d'irritabilité, les tremblements, l'agitation, l'insomnie sont également à surveiller. Le syndrome sérotoninergique est rare mais doit être bien connu: Il survient en cas de prescription concomitante des IMAO +TCA, de neuroleptiques, de lithium, de Buspirone, de ECT. Il comprend :

1. Des signes et symptômes psychologiques et comportementaux à type d'agitation, confusion, incoordination, hypomanie, crises comitiales possibles, coma.
2. Des modifications du tonus musculaire à type de myoclonies, tremblement, frisson, rigidité, hyperréflexie.
3. Une dysrégulation du système autonome: hypertension, hypotension, tachycardie, sueurs, diarrhée.

Le traitement du syndrome sérotoninergique comporte l'arrêt immédiat du produit en cause et deux actions de prévention : prévenir l'hyperthermie : (perfusion, couvertures froides, myorelaxant majeur) prévenir les crises comitiales (sédatifs, anticonvulsivants, assistance respiratoire rarement).

- Les perturbations électrolytiques: les IRS peuvent entraîner une hyponatrémie, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de diurétique.

- Les cytochromes P450 assurant plus de 90% du métabolisme oxydatif des médicaments, leur action inductrice ou inhibitrice augmentent ou réduisent l'effet du traitement ; cependant les conséquences en clinique sont très variables et mal connues. L'inhibition enzymatique hépatique entraîne un risque d'interactions avec les tricycliques, les anticonvulsivants, les antipsychotiques, les benzodiazépines. La règle étant de réaliser une fenêtre thérapeutique.

[208]

3- Durée du traitement

La durée du traitement est identique quelle que soit la molécule utilisée. Classiquement il existe trois phases dans un traitement par antidépresseur (tableau 3) :

- Une phase de traitement aigu qui correspond au temps de rémission des symptômes. La prescription du traitement antidépresseur, s'il s'agit d'un premier épisode, doit être maintenue au minimum 4 mois après l'arrêt de la symptomatologie.
- Une phase de consolidation pour éviter un risque de rechutes. La durée théorique se situant entre six et douze mois. S'il s'agit d'un premier épisode la diminution des doses avant l'arrêt définitif, va être progressif sur trois semaines environ.
- Une phase prophylactique une période de traitements préventif des récurrences chez les patients à risques (épisodes antérieurs,) S'il s'agit d'une forme récurrente ou d'une dysthymie le traitement doit être poursuivi pendant une période plus longue. L'arrêt prématuré du traitement expose à des taux de réponses positifs moins importants et à des risques de rechute. Le but étant de réduire le risque de rechutes, la durée du traitement peut être évalué à la durée équivalente des deux cycles antérieurs ; mais ces données sont valables chez l'adulte et peu de travaux sont disponibles chez la personne âgée. Un traitement au long cours peut s'envisager pour les patients âgés ayant présenté plus de trois épisodes dépressifs et ce sans diminuer la dose d'efficacité. Ces traitements durables s'entendent pour un trouble de l'humeur authentifié et sont en moyenne de 2 à 4 ans. En cas de décision de traiter un patient présentant une dépression subsyndromique ou dépression légère aucun argument ne vient étayer la justification et le bien-fondé des traitements dans cette indication et a fortiori il n'existe aucun consensus permettant de proposer une durée optimale de traitement.

Tableau 6 : Etats dépressifs de l'âge : schéma thérapeutique

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- phase aiguë: 4 mois- phase de consolidation: (maintenance)<ul style="list-style-type: none">1er épisode : progressive (6 à 12mois)épisodes récurrents : - bipolaire >1an- dysthymique : pas de consensus- phase prophylactique :<ul style="list-style-type: none">durée équivalente à 2 cycles : pas de consensus |
|--|

4- Evaluer les résultats

L'efficacité d'un traitement antidépresseur s'apprécie sur les différents symptômes présentés en début de traitement, sur la reprise des activités, la modification du retentissement somatique (sommeil, nutrition). L'appréciation objective faite par l'entourage, le discours de la personne âgée, l'entourage et - l'impression clinique- du médecin. Si une échelle de dépression a été utilisée avant la mise en place du traitement, l'efficacité s'apprécie en comparatif sur une baisse du score de 50% en moyenne par rapport au score initial. En pratique clinique les dosages plasmatiques sont peu utiles pour apprécier l'efficacité de la

posologie. Si une amélioration est constatée la question de la durée du traitement se posera. Dans le cas contraire ou en présence d'une aggravation, un changement de molécule peut s'envisager, mais la décision d'une hospitalisation doit être réfléchie, surtout en présence d'idées suicidaires et en cas de conséquences somatiques (troubles nutritionnels par exemple) (tableau 4). [209]

Tableau 7 : les indications de l'hospitalisation

- Evaluation diagnostique
 - Prévenir les risques de dénutrition les complications sociales
 - En cas de risque suicidaire
 - Traitement par voie veineuse périphérique
 - Electroconvulsivothérapie

5- Informer le patient et son entourage

La qualité de la relation médecin- patient est essentielle dans la prise en charge d'un patient âgé déprimé. L'alliance thérapeutique, base relationnelle indispensable entre le sujet jeune et le médecin, doit être recherchée. C'est sur cette notion d'accompagnement psychologique attentif de la prescription médicamenteuse qu'il faut insister ; la voie est étroite pour le patient (et quelquefois pour son médecin) entre une médicalisation excessive de la dépression et la banalisation de la prise de psychotropes. Cette information sur le traitement englobe les bénéfices attendus du traitement, le délai d'action qui peut être allongé au-delà de quatre semaines compte tenu de l'âge ainsi que les potentiels effets indésirables; tous les symptômes peuvent ne pas s'amender simultanément: le patient peut subjectivement ne pas ressentir une amélioration alors que dans un premier temps, d'autres symptômes tels que le sommeil, l'appétit, la reprise des activités peuvent s'améliorer. Ceci souligne la nécessité d'un rapport objectif par l'entourage. [210]

2.5.2. L'enfant et l'adolescent

L'Agence Européenne du médicament (EMA) vient de finaliser l'évaluation des données disponibles sur les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ainsi que d'autres antidépresseurs apparentés, chez l'enfant et l'adolescent.

Cette évaluation fait suite à l'identification d'un risque de comportement suicidaire lors d'études cliniques. Les conclusions de l'évaluation européenne indiquent que ces antidépresseurs sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent pour traiter les troubles dépressifs. Toutefois, ils peuvent être exceptionnellement prescrits dans certaines situations cliniques nécessitant un traitement médicamenteux.

Les résumés des caractéristiques de produits ainsi que les notices destinées aux patients seront modifiés pour intégrer cette information. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle qu'elle a diffusé dès décembre 2004 des recommandations similaires. A la demande de Philippe Douste-Blazy, Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille et dans le cadre du plan de santé mentale, l'Afssaps a poursuivi sa réflexion. Ainsi,

une mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent est en cours d'élaboration et sera diffusée avant la rentrée 2005. Dès à présent, l'Afssaps diffuse des conseils aux patients et à leur famille sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Par ailleurs, l'Afssaps met à la disposition des professionnels de santé une autre mise au point sur le bon usage de cette classe médicamenteuse au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Ce document s'accompagne d'une information destinée au grand public intitulée " Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif ". [211]

Diagnostic clinique de la dépression chez l'enfant et l'adolescent

Comme chez l'adulte, il est rappelé que :

- le diagnostic de dépression chez l'enfant ou chez l'adolescent ne peut se poser qu'à l'issue d'une évaluation clinique à la recherche de tous les symptômes et critères définis par les classifications internationales : DSM-IV (en annexe) ou éventuellement CIM 10 ;
- l'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées ;
- l'évaluation du risque suicidaire doit être systématique avant toute prise en charge d'un épisode dépressif.

* Il s'agit de 13 antidépresseurs dont 2 ne sont pas autorisés en France (Atomoxétine et Reboxétine). Les 11 autres sont : Fluvoxamine, Fluoxétine, Citalopram, Paroxétine, Venlafaxine, Milnacipran, Sertraline, Mirtazapine, Escitalopram, Miansérine, et Duloxétine

L'expression de la dépression varie selon l'âge chez l'enfant et chez l'adolescent :

- La dépression chez l'enfant est rare (prévalence 0,5 %). Elle est plus fréquente chez l'adolescent (prévalence 3%). [212]
- A l'adolescence, le sexe ratio est de 2 filles pour 1 garçon (ce ratio est l'inverse de celui de l'enfant), le risque suicidaire augmente et les symptômes diffèrent de ceux rencontrés chez l'adulte. Plus on s'approche de l'âge adulte, plus le tableau devient caractéristique.
- La dépression de l'enfant s'accompagne de difficultés comportementales, relationnelles, familiales et scolaires, durables et souvent d'apparition brutale. Elle se traduit le plus souvent par une attitude générale de retrait ou au contraire par une irritabilité et une agitation inhabituelle.
- La dépression de l'adolescent peut s'exprimer par un désinvestissement scolaire brutal, par des plaintes somatiques masquant la dépression chez les filles, ou par des passages à l'acte (agressifs ou antisociaux) chez le garçon. Ces troubles sont distincts de la « crise d'adolescence » et le risque de les sous-estimer est important. Selon les conclusions d'une expertise de l'Inserm, la dépression chez l'enfant et plus particulièrement chez l'adolescent est fréquemment associée à un risque suicidaire important [212]. En France, le suicide des jeunes est la deuxième cause de décès entre 15 et 24 ans (700 décès par an). La prescription

d'antidépresseurs n'est pas adaptée aux situations d'urgence, qui nécessitent une prise en charge immédiate, éventuellement en milieu hospitalier

Bénéfices / risques inhérents aux médicaments antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

Les antidépresseurs ISRS et apparentés* n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans dans l'Union européenne. Suite à la réévaluation chez l'enfant et l'adolescent du risque de ces médicaments par l'Agence Européenne du médicament (EMA), les libellés d'AMM de ces médicaments sont en cours de modification pour préciser que leur utilisation est déconseillée dans cette classe d'âge. Les résultats de cette évaluation ont fait l'objet d'un communiqué de l'Afssaps le 25 avril 2005.

Les risques de comportement suicidaire et de comportement hostile pour la Fluoxétine ne sont pas différents des autres ISRS. Aussi, l'utilisation de la Fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent est actuellement également déconseillée dans l'Union européenne, bien que ce médicament soit le seul ISRS à disposer d'une autorisation aux Etats-Unis dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. [213-214-215-216]

Par ailleurs, les conséquences d'un traitement par ISRS et apparentés sur le développement de l'enfant, notamment la croissance, sont méconnues. Des cas de retard de croissance ont été rapportés dans la littérature chez des enfants traités par ISRS. [217]

En ce qui concerne les autres antidépresseurs de commercialisation plus ancienne, les données issues de méta-analyses récentes conduites à partir d'études cliniques réalisées chez l'enfant et/ou l'adolescent [213-214-215] n'ont pas permis d'établir que le rapport bénéfice/risque des antidépresseurs tricycliques était favorable dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. De plus, la fréquence et la gravité des effets indésirables cardiovasculaires (en comparaison avec le groupe placebo) étaient significativement plus élevées dans la population traitée par antidépresseurs tricycliques, ces effets pouvant entraîner un risque léthal en cas de surdosage. Le risque de comportement suicidaire des antidépresseurs tricycliques ne serait pas différent de celui des ISRS et apparentés. [216]

Place des antidépresseurs dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent

Chez l'enfant Le traitement de première intention doit être psychothérapique. Un traitement antidépresseur peut être envisagé en cas d'absence d'amélioration car l'antidépresseur peut améliorer les résultats de la psychothérapie en facilitant son déroulement. Chez l'adolescent Dans la plupart des cas, le traitement de première intention est psychothérapique. [218]

☐ Cependant, le recours à un médicament antidépresseur pourra se justifier en première intention dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité sévère

• épisodes dépressifs caractérisés, c'est-à-dire définis par la classification du DSM-IV ou de la CIM-10 ; d'intensité sévère définie en fonction de l'évaluation du nombre et de l'intensité des symptômes dépressifs et de leur retentissement. La prescription d'un antidépresseur pourra par ailleurs s'envisager en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante de la

prise en charge psychothérapique ou en cas d'aggravation. Il est recommandé, dans tous les cas, d'accompagner la prescription d'antidépresseur d'une prise en charge psychothérapique adaptée.

☐ Il n'est pas recommandé de traiter par antidépresseur :

- les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère, ou modérée ;
- les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs caractérisés selon le DSM-IV ou la CIM-10 : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM IV ou durée de l'épisode dépressif inférieure à 15 jours ;
- les symptômes d'intensité sévère mais transitoires.

Dans ces trois situations, il est cependant recommandé d'entreprendre une prise en charge adaptée :

- être à l'écoute du patient et lui apporter un soutien psychologique ;
- sensibiliser l'entourage et la famille et les associer au suivi du patient ;
- revoir le patient pour suivre l'évolution des symptômes.

Modalités de prescription

Le traitement pharmacologique par antidépresseurs chez un enfant ou un adolescent :

- ne doit pas se substituer à la psychothérapie ;
- doit s'accompagner d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement. Sa prescription doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices attendus et des risques, et en particulier les risques de surdosage. Au vu des données disponibles, il n'est pas possible de recommander un antidépresseur plutôt qu'un autre. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le profil de sécurité d'emploi propre à chaque molécule

Posologie L'objectif est d'atteindre progressivement la posologie minimale efficace en tenant compte du poids par rapport à l'adulte et de la réponse clinique en se référant aux AMM en vigueur dans l'indication de la dépression de l'adulte. Il est recommandé de commencer par la dose la plus faible. De même que chez l'adulte, la durée totale du traitement d'un épisode pourrait se situer entre 6 mois et un an. Prévention des récurrences Les troubles dépressifs présentent un risque de récurrence. Une fréquence élevée de récurrence constitue un risque de pronostic péjoratif. Une prise en charge psychothérapique adaptée constitue l'élément essentiel de la prévention des récurrences. De plus, des conseils donnés au patient et à son entourage, notamment de consulter rapidement son médecin en cas de modification de l'humeur, sont nécessaires pour détecter précocement l'apparition d'une récurrence. Conduite d'un arrêt de traitement L'arrêt de la prise d'un antidépresseur ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement du médecin. L'arrêt du traitement sera

toujours progressif sur plusieurs semaines ou mois pour prévenir le risque de rechute. Il sera programmé avec le patient et son entourage.

Suivi du patient Il faut rechercher de façon active le risque suicidaire tout au long du traitement quelles que soient les modalités de prise en charge et en particulier si un traitement antidépresseur est mis en route. L'expérience clinique a montré que lors du traitement de la dépression et quelle que soit la thérapeutique utilisée, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement.

- Dans le cas où le traitement par antidépresseur n'est pas justifié d'emblée, il est recommandé de réévaluer la situation à intervalles réguliers.
- Si la mise en route d'un traitement par antidépresseur est nécessaire, il est très important de mettre en place une surveillance étroite du patient (notamment pendant les premières semaines) et de réévaluer régulièrement le traitement. Il faut rechercher avec l'aide de l'entourage du patient tout signe d'apparition d'un comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) ou d'un comportement suicidaire (idées et/ou menaces suicidaires, tentatives de suicide), notamment en début de traitement. La survenue récente (ou l'aggravation) de symptômes, tels qu'insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, nervosité et a fortiori idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes. Une communication médecin / famille efficace facilite le bon déroulement du traitement du patient. **[218-219-220]**

Les autorités sanitaires françaises et européennes se sont prononcées en faveur de l'usage de la Fluoxétine (Fluoxétine Génériques, Prozac) chez les enfants de plus de huit ans en association avec une psychothérapie, lorsque les symptômes dépressifs persistent malgré le suivi par un psychothérapeute.

Dans tous les cas, le traitement antidépresseur doit être prescrit par un pédopsychiatre et l'enfant ou l'adolescent doit être étroitement surveillé par ses proches et un médecin pendant les premières semaines de traitement. Cette surveillance a pour but de dépister précocement certains effets indésirables des antidépresseurs qui pourraient avoir des conséquences dramatiques : insomnie, anxiété, irritabilité, agitation, nervosité ou idées suicidaires.

Le syndrome de sevrage

De même que chez l'adulte, des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges ou troubles du sommeil. Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue du syndrome de sevrage. Ce syndrome survient dans les jours suivant l'arrêt du traitement et peut durer une semaine en moyenne. Il est important de respecter et de faire respecter par le patient et son entourage les règles d'arrêt de traitement, consistant en une diminution progressive de la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes. Dans le cas où un syndrome de sevrage surviendrait, il est important de rassurer le patient sur le caractère transitoire des symptômes, de revenir temporairement si nécessaire à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de reprendre un sevrage encore plus progressif.

2.5.3. La femme enceinte

La santé mentale, la grossesse et les antidépresseurs

Les troubles psychiatriques ne sont pas rares dans la population générale, ils affectent notamment une proportion non négligeable des femmes en âge de procréer. En effet, la dépression est une maladie qui touche fréquemment les jeunes femmes : les taux de prévalence s'échelonnent entre 10 % et 25 % [221]. Ce pourcentage égalerait 14 % pendant la grossesse [222]. Pourtant, la grossesse a longtemps été considérée comme étant une période de la vie capable de protéger les femmes contre les troubles cyclothymiques en raison de la sensation de bien-être qu'elle peut, semble-t-il, leur procurer. Sachant qu'environ 50 % des grossesses ne sont pas planifiées [223], et connaissant la forte prévalence des troubles psychiatriques pendant la grossesse, l'effet de l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation est ainsi d'actualité. Le centre d'informations sur les tératogènes « Info-médicaments en allaitement et grossesse » (IMAGe) basé au CHU Sainte-Justine (Montréal, Québec, Canada) a confirmé tout récemment l'intérêt que manifestent notamment les professionnels de la santé à l'égard de l'emploi ou non des antidépresseurs. On note, en effet, que 18 % des appels reçus ont un lien direct avec l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse. [224]

Tendances d'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse

Essentiellement pour des raisons éthiques, les données d'efficacité et d'innocuité concernant l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation sont rares puisque peu d'essais cliniques sont réalisés chez les femmes enceintes. Leur usage pendant la grossesse va donc généralement rester sujet à controverses.

Un rapport national sur la santé mentale publié récemment aux États-Unis [225] renforce cette idée. Il met en évidence le fait que les médecins prescrivent une posologie en dessous de la normale ou arrêtent les médicaments servant à traiter les états psychiatriques pendant la grossesse, tels que les antidépresseurs, de peur du potentiel tératogène auquel avait pu être associé par le passé l'usage de certains autres médicaments.

Cependant, pour être capable d'évaluer l'augmentation de malformations congénitales supposées être la conséquence d'une agression extérieure (médicamenteuse ou toxique) en cours de grossesse, on doit tout d'abord en connaître la fréquence dans la population générale. Globalement, il a déjà été établi qu'entre 1,5 % et 3 % des enfants [226] naissent avec une malformation congénitale qualifiée de mineure ou majeure. Dans approximativement 70 % des cas, l'étiologie de ces malformations serait inconnue et les causes médicamenteuses ou encore toxiques ne représenteraient que 4 à 5 % de ces cas. Il serait donc erroné d'attribuer l'entière responsabilité des malformations congénitales observées dans la population, aux médicaments.

Malgré cela, la prudence continue de s'imposer puisque l'on constate que les médecins continuent à prescrire les antidépresseurs avec une tendance à sous-traiter. Les données scientifiques semblent suggérer aussi que les femmes optent d'elles-mêmes pour une interruption momentanée de leur traitement lorsqu'elles apprennent leur grossesse. Elles

s'appuient sur des raisons souvent non fondées, telle qu'une mauvaise perception du risque [227]. D'ailleurs, Ramos et al. viennent récemment de confirmer ces comportements en rapportant que le pourcentage d'utilisation des antidépresseurs chute de moitié en début de grossesse (6,6 % contre 3,7 %, $p < 0,01$) [228]. Les auteurs notent également qu'aucune adaptation de traitement durant le premier trimestre de grossesse n'a été tentée alors que cette adaptation aurait été possible en changeant, par exemple, la classe ou le type d'antidépresseurs destinés à ces femmes. Pendant la période de gestation, ils décrivent aussi que 92,3 % des femmes qui maintiennent leur traitement pendant la grossesse reçoivent un dosage adéquat, tandis que 7,7 % reçoivent un sous-dosage et aucune d'entre elles un surdosage [228]. On trouve également qu'une multitude de facteurs (l'âge maternel, le statut socio-économique, l'année de conception ou encore des facteurs cliniques comme la présence d'un diagnostic de dépression avant et/ou pendant la grossesse) favorise le maintien des antidépresseurs en début et en fin de grossesse [228]. Cette étude a par ailleurs été menée à partir de la cohorte « Médicaments et Grossesse », cohorte construite à des fins de recherche et réunissant des informations de nature très différentes sur les femmes de la province de Québec ayant reçu un diagnostic de grossesse entre 1998 et 2003. Ce registre a été principalement mis sur pieds en jumelant les bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de Med Echo (données hospitalières), et de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), puis complété par l'envoi aux femmes d'un questionnaire personnalisé.

Risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation pour la femme et son enfant

Au regard du constat d'un manque de prise en charge adéquat des troubles psychiatriques pendant la période de gestation, la véritable question que l'on peut poser aujourd'hui est la suivante : a-t-on raison d'adopter cette attitude de méfiance vis-à-vis de l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation ou bien, au contraire, faudrait-il plutôt envisager l'utilisation de certaines classes d'antidépresseurs n'ayant pas été associées jusqu'à présent à des complications périnatales ?

Le contre...

Les publications récentes d'un avis émis par Santé Canada [229], par le Food and Drug Administration (FDA) [230] ainsi que la publication d'une étude par Chambers et al. [231] dans le *New England Journal of Medicine*, peuvent laisser dubitative l'opinion publique quant à la réelle innocuité des antidépresseurs pendant la période de gestation. En effet, les deux organisations gouvernementales ont récemment émis des réserves quant à l'utilisation de la Paroxétine (Paxil®), un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), pendant le premier trimestre de grossesse parce qu'elle serait susceptible d'entraîner des malformations cardiaques chez le nouveau-né. De leur côté, Chambers et al. ont annoncé une relation de cause à effet entre l'utilisation des ISRS après la 20^e semaine de grossesse et l'hypertension pulmonaire chez le nouveau-né (ISRS versus aucun antidépresseur : adjusted Odds Ratio (aOR), 6,1 ; Intervalle de Confiance à 95 % (IC), 2,2-16,8) [231]. Peu de temps après, Bérard et al. ont confirmé ces craintes en suggérant également l'existence d'un lien entre la dose de

Paroxétine reçue pendant le premier trimestre de grossesse et la présence de malformations cardiaques (utilisatrices de > 25 mg/jour de Paroxétine en moyenne versus utilisatrices de 0 mg/jour de Paroxétine durant le premier trimestre de grossesse : aOR : 3,0 ; p < 0,05) [232].

Par ailleurs, il est également important de mentionner qu'outre les malformations congénitales majeures, on a pu lire dans plusieurs publications spécialisées récentes que l'exposition aux ISRS pendant la grossesse pouvait être associée à la naissance de bébés hypotrophiques (différence entre le groupe exposé aux ISRS pendant la grossesse et le groupe non exposé : 0,033 ; p < 0,05), ainsi que de bébés atteints de détresse respiratoire (différence entre le groupe exposé aux ISRS pendant la grossesse et le groupe non exposé : 0,044 ; p < 0,01).[233]

D'après ces études, il semble donc que l'exposition aux ISRS pendant la grossesse pourrait avoir un effet néfaste sur le nouveau-né.

Le pour...

Parallèlement, la publication d'une nouvelle étude, dans le Journal of the American Medical Association, sur le risque de ne pas traiter la dépression pendant la grossesse [234], a pu semer à nouveau la confusion dans les esprits et renforcer l'idée que le rapport risque/bénéfice concernant l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation méritait d'être pris en considération avant d'interrompre inutilement une pharmacothérapie en cours chez la femme enceinte ou manifestant le désir de le devenir. En effet, Cohen et al. [235] ont décrit les conséquences néfastes que pouvait engendrer un arrêt brusque des antidépresseurs durant la grossesse sur la mère en démontrant la possibilité d'un risque de rechute important pendant et après la gestation, allié à la présence de symptômes sévères de sevrage (femmes continuant leur pharmacothérapie pendant la grossesse contre femmes arrêtant leur traitement : hasard ratio, 5,0 ; 95 % IC, 2,8-9,1 ; p < 001).

Les risques associés à une dépression non traitée en peripartum ne sont pas sans conséquences. En effet, les femmes atteintes de dépression ont un appétit moindre et sont plus à même de consommer alcool, tabac et drogues illicites, facteurs pouvant être préjudiciables au fœtus [235-236]. Préalablement, d'autres auteurs ont aussi rapporté ces faits et précisait, de plus, que même après la reprise du traitement, plusieurs semaines pouvaient s'écouler avant que la dépression chez les femmes soit à nouveau totalement maîtrisée [237].

De même, un traitement inadéquat de la dépression durant la grossesse favoriserait la dépression post-partum [238] ; à ce sujet, les auteurs rappelaient également combien il était important qu'une femme soit traitée de manière optimale pendant la période périnatale afin qu'elle puisse s'occuper de façon adéquate de son enfant après l'accouchement. En effet, tout comme la dépression non traitée durant la grossesse, il a déjà été démontré qu'une dépression non contrôlée en période post-partum avait aussi des conséquences négatives sur l'enfant et sur sa croissance puisque le rôle de la mère est vital pour ce dernier afin d'en assurer la sécurité, la survie et le bien-être [239]. De plus, les publications se veulent plutôt rassurantes quant à l'utilisation des antidépresseurs après la grossesse [240-241] et cela malgré quelques cas rapportés où des enfants semblaient avoir connu quelques effets transitoires

(vomissements, diarrhée, etc.) attribuables sans doute au passage des antidépresseurs, notamment celui des ISRS, dans le lait maternel. [242-243]

De leur côté, Ramos et al. en utilisant à nouveau le registre « Médicaments et Grossesse », ont publié aussi des résultats très rassurants au sujet de l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse sur le fœtus. En effet, ils ont démontré tout récemment qu'il ne semblait pas y avoir d'association entre la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse, période correspondant à l'organogenèse (période la plus critique pour le développement de l'enfant), et les malformations congénitales majeures, quelle que soit la classe d'antidépresseurs utilisée pendant la gestation (1-30 jours contre 0 jour : aOR, 1,23 ; IC 95 %, 0,77-1,98 ; 31-60 jours contre 0 jour : aOR, 1,03 ; IC 95 %, 0,63-1,69 ; 61 jours contre 0 jour : aOR, 0,92 ; IC 95 %, 0,50-1,69) [244]. Cependant, compte tenu de la nature des données disponibles, seuls les antidépresseurs regroupés par classe ont pu être étudiés : il n'a donc pas été possible de les étudier individuellement et d'examiner tout particulièrement le cas préoccupant de la Paroxétine.

Une prise de position est-elle alors possible ?

Enfin, s'il est vrai qu'un certain nombre d'informations sont actuellement disponibles dans les données scientifiques concernant l'exposition aux antidépresseurs pendant la période gestationnelle, il n'en demeure pas moins que la plupart des études comportent des faiblesses qui en altèrent la qualité et qu'une prise de position reste toujours aussi difficile devant des résultats contradictoires. Il suffit de considérer, par exemple, la controverse suscitée par la publication de Chambers et al. Soulignée en particulier par un éditorial du Journal of Psychiatry and Neuroscience qui a connu un certain retentissement. [245]

De plus, la difficulté éprouvée par les chercheurs à suivre les enfants sur une longue période après leur naissance et ainsi d'être en mesure d'évaluer l'effet des antidépresseurs sur leur développement cognitif vient compliquer davantage encore la décision à prendre. Oberlander et al. [246] publient des résultats rassurants à ce sujet en rapportant qu'il n'y a pas de différence, selon le Child Behavior Checklist, entre les enfants exposés in utero aux antidépresseurs et les enfants non exposés en ce qui a trait à leur attention, leur impulsivité, etc. Cependant, à nouveau, cette étude a été vivement critiquée [247] à cause, entre autres, de la taille trop faible de son échantillon et ainsi de son incapacité à pouvoir détecter une différence significative entre les deux groupes à l'étude (22 enfants exposés aux ISRS et 14 enfants non exposés). Une étude de ce type est d'ailleurs depuis 2006 en cours au CHU Sainte-Justine. Elle vise principalement à recruter, au Canada et aux États-Unis, 400 femmes sous antidépresseurs, à les suivre pendant et après leur grossesse, puis à observer le développement neurocomportemental de leurs enfants entre l'âge de 1 et 6 ans. La comparaison des enfants à l'étude se fera en réalité entre les femmes qui auront continué de prendre leurs antidépresseurs et celles qui auront arrêté leur pharmacothérapie.

Enrichir la somme d'informations fiables et, à cette fin, encourager la recherche dans ce sens paraît indispensable pour conduire à une prise de position concernant l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse qui soit la meilleure possible pour la santé de la mère et celle de son enfant.

2.5.4. Chez les bébés

Les prescriptions des ATD explosent chez les bébés:

- De plus en plus de bébés se voient prescrire des antidépresseurs en réponse à des troubles comportementaux. Les effets secondaires sont alarmants.

•Enfants de moins de deux ans

- En 2014, près de 20 000 prescriptions d'antipsychotiques ont été rédigées pour des enfants de moins de deux ans, soit une hausse de 50 % par rapport à l'année précédente, selon des données d'IMS Health cité par le quotidien américain. En un an également, les prescriptions de Fluoxétine (Prozac) ont augmenté de 23 %, pour atteindre les 83 000.

•Aucun essai sur cette classe d'âge

- Il n'empêche. Les médicaments en question n'ont jamais été étudiés sur des sujets aussi jeunes. La plupart ne doivent pas être délivrés avant l'âge de cinq ans, parfois même huit, comme le Prozac. En fait, on ignore tous les conséquences de cette consommation sur le cerveau des enfants, alors en pleine formation.

- Il n'existe aucune recommandation des Sociétés savantes de pédiatrie ou de psychiatrie sur la prise en charge des bébés de moins de deux ans. Le problème, soulève encore l'auteur de l'article, réside dans le manque de main d'œuvre parmi les pédopsychiatres, qui ne sont que 8350 aux Etats-Unis.

- Ces prescriptions seraient donc le fait de pédiatres qui, face à l'urgence de la situation, s'improvisent psychiatres. Elles découleraient également d'un sur-diagnostic de troubles de l'attention, conduisant à des traitements médicamenteux, alors que l'accent devrait être mis sur les thérapies comportementales [248].

2.5.5. Les patients souffrant de douleurs chroniques:

- Différentes études font état d'une consommation médicamenteuse inappropriée et/ou excessive chez les patients souffrant de douleurs chroniques. Les patients disposent de diverses sources d'information à propos des médicaments. Ces sources peuvent leur fournir des informations congruentes ou non, correspondant ou non à leurs représentations et expériences préalables. Les antidépresseurs, fréquemment prescrits dans le contexte de douleurs chroniques, sont associés à un nombre élevé d'effets indésirables. Ces effets, ainsi que les représentations qu'en ont les patients, constituent des déterminants importants de la non-observance. Nous avons investigué la manière dont les individus s'informent au sujet des médicaments, et si cette information pourrait contribuer à rendre compte des problèmes d'observance que soulèvent les antidépresseurs chez les patients douloureux chroniques. Nous avons interrogé des patients douloureux chroniques et des sujets ne souffrant d'aucune douleur ni maladie. Les notices d'emballage constituaient la source la plus couramment citée dans les deux groupes, avant toute autre, y compris le médecin. Pour les deux groupes, l'information qu'ils souhaiteraient «idéalement» recevoir devrait venir du médecin et concerner en particulier l'indication et le mode d'action du médicament. Ces résultats suggèrent que les patients pourraient combiner les différentes sources d'information et les

utiliser «à la demande». Parmi les 16 notices soumises à une analyse de contenu, 15 faisaient référence au traitement de la dépression. Seules 5 notices évoquaient la douleur comme indication possible, dont 3 citaient des symptômes physiques sans cause organique ou liés à la dépression. Les autres indications comprenaient les TOC, la boulimie et la phobie sociale. L'analyse de contenu des indications montre qu'elles ont une connotation clairement psychologique. Ainsi, la non congruence entre la prescription d'antidépresseurs à visée antalgique et les notices pourrait rendre compte d'une partie au moins des difficultés.[249]

2.6. Prescriptions d'antidépresseurs hors dépression : efficacité souvent non démontrée

- La grande majorité des prescriptions d'antidépresseurs pour des conditions de santé autres que la dépression, comme la migraine ou l'insomnie, n'est pas basée sur une efficacité démontrée scientifiquement, selon une étude québécoise publiée dans le British Medical Journal (BMJ).
- Certains antidépresseurs ont des autorisations de commercialisation pour d'autres conditions que la dépression. Ces quelques autorisations varient selon les pays.
- Mais selon de études précédentes, environ un tiers des antidépresseurs prescrits par les médecins généralistes le sont en dehors des indications précisées dans les autorisations de commercialisation.
- Or, l'utilisation de médicaments qui n'est pas basée sur une démonstration scientifique d'efficacité est liée à un risque accru d'effets indésirables.
- L'étude, menée par Jenna Wong de l'Université McGill et ses collègues, avait pour objectif de déterminer quelle proportion des prescriptions d'antidépresseurs hors approbation est basée sur une démonstration scientifique d'efficacité.
- Ils ont analysé les prescriptions d'antidépresseurs pour des indications autres que celles déterminées dans leur autorisation de mise sur le marché par les médecins généralistes de deux grandes agglomérations du Québec entre 2003 et 2015.
- Ils ont recensé 106 850 prescriptions d'antidépresseurs par 174 médecins pour 20 920 adultes.
- 143 paires antidépresseur-indication hors autorisation ont été identifiées.
- Parmi celles-ci :
 - seules, 15,9 % étaient basées sur une démonstration scientifique solide :
 - l'Amitriptyline (Elavil, Laroxyl) pour la douleur ;
 - l'Escitalopram (Seroplex, Lexapro, Cipralex) pour le trouble panique ;
 - la Venlafaxine (Effexor) pour le trouble obsessionnel compulsif.

- dans 39,6 % des cas, l'efficacité de l'antidépresseur prescrit n'était pas démontrée scientifiquement, mais celle d'un autre antidépresseur de la même classe l'était ;
- dans 44,6 % des cas, ni l'utilisation de l'antidépresseur prescrit ni celle d'un autre de la même classe n'était supportée par la science.
- Les prescriptions hors autorisations les plus fréquentes étaient :
 - la Trazodone (Desyrel, Trazolan) contre l'insomnie (26,2 % de toutes les prescriptions hors autorisation) ;
 - le citalopram (Séropram, Celexa) contre l'anxiété (17,8 %) ;
 - l'Amitriptyline contre la douleur (13,8 %) ;
 - l'Amitriptyline contre l'insomnie (6,4 %).
- L'Amitriptyline n'est approuvée que pour la dépression, mais est presque exclusivement prescrite pour les indications hors autorisation qui incluent aussi la migraine.
- Les chercheurs soulignent que des systèmes informatiques incluant une base de données des indications pour lesquelles les médicaments sont commercialisés auraient le potentiel de devenir des composantes essentielles du processus de prescription. [250]

2.7. Sept antidépresseurs à éviter selon Prescrire

Plusieurs médicaments autorisés dans la dépression exposent plus que d'autres antidépresseurs à des risques graves, sans avoir une meilleure efficacité que les autres médicaments de la dépression, qui ont en général une efficacité modeste, souvent d'apparition lente », estime la revue. « Le choix est plutôt à faire parmi des antidépresseurs dont on connaît le profil d'effets indésirables par un plus long recul d'utilisation.

Ces antidépresseurs sont les suivants :

-« L'Agomélatine (Valdoxan ou autre), d'efficacité non démontrée au-delà de celle d'un placebo, expose à des hépatites et des pancréatites, des suicides et des accès d'agressivité, des rhabdomyolyses, des atteintes cutanées graves (dont des syndromes de Stevens-Johnson). » (L'antidépresseur Valdoxan devrait être retiré du marché, estime Prescrire - 2016.)

-Le Citalopram (Séropram, Celexa...) et l'Escitalopram (Seroplex, Lepraxo, Cipralex...), « des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), exposent à un surcroît d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et de torsades de pointes par rapport à d'autres antidépresseurs IRS, ainsi qu'à des surdoses aux conséquences plus graves. » (Citalopram et Escitalopram : préférer d'autres antidépresseurs de la même classe, conseille Prescrire - 2016.)

-« La Duloxétine (Cymbalta ou autre), le Milnacipran (Ixel ou autre) et la Venlafaxine (Effexor LP ou autre), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, exposent aux effets indésirables des antidépresseurs IRS, et en plus à des troubles cardiaques

liés à leur activité noradrénergique, dont des hypertensions artérielles, des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque, des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et, pour la Venlafaxine, à un risque élevé d'arrêts cardiaques en cas de surdose. La Duloxétine expose aussi à des hépatites et à des réactions d'hypersensibilité avec des atteintes cutanées graves (dont des syndromes de Stevens-Johnson). » (L'antidépresseur Venlafaxine [Effexor] est à écarter en raison d'effets cardiovasculaires selon Prescrire - 2015.)

- « La tianeptine (Stablon ou autre), d'efficacité non démontrée au-delà de celle d'un placebo, expose à des hépatites, des atteintes cutanées graves, parfois mortelles, dont des éruptions bulleuses, et des toxicomanies [251].

2.8. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur

Les antidépresseurs, essentiellement les tricycliques et les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, font partie du traitement de la douleur chronique. La prise en charge est compliquée par une grande variabilité interindividuelle de l'efficacité et de la tolérance. Une part de cette variabilité est liée à des polymorphismes nucléotidiques de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces molécules. L'identification de ces variantes génétiques permettrait d'anticiper les conséquences cliniques et prévoir de façon individualisée les ajustements de médication ou de posologie [252].

- Cela présente les connaissances actuelles sur l'influence de la génétique sur l'efficacité et les effets indésirables des principaux antidépresseurs utilisés dans la douleur.

- Avec les opioïdes et les antalgiques périphériques, les antidépresseurs restent probablement les substances les plus utilisées dans le traitement des douleurs chroniques, telles que les douleurs neuropathiques, musculosquelettiques ou la fibromyalgie [253].

- Même si la douleur chronique et la dépression coexistent fréquemment et partagent des voies biologiques communes, telles qu'un dérèglement des neurotransmetteurs comme la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine, il est bien établi que les antidépresseurs possèdent une activité antalgique propre indépendante de leur effet sur l'humeur. Aux côtés d'évidences expérimentales bien documentées, les arguments cliniques sont un effet antalgique obtenu à des posologies inférieures, un délai d'action plus bref, bien avant les quatre à six semaines nécessaires à l'obtention d'un effet sur l'humeur et une efficacité également observée chez des patients douloureux non dépressifs; L'hypothèse communément admise est une inhibition de la recapture des monoamines, sérotonine et noradrénaline, au niveau des voies inhibitrices descendantes de la douleur, associée, pour certains antidépresseurs, à un effet périphérique, tel qu'un blocage des récepteurs sodiques voltage-dépendants. Les premiers antidépresseurs à avoir été utilisés dans cette indication sont les antidépresseurs tricycliques (ADT). Ils restent des produits de référence, même si des antidépresseurs plus récents, tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), la Venlafaxine, le Milnacipran et la Duloxétine, ou d'autres tels que la mirtazapine, sont de plus en plus utilisés, en partie en raison de leur meilleure tolérance. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) semblent dépourvus d'effets

antalgiques-et pourraient constituer une preuve supplémentaire de la dissociation entre les propriétés antidépressives et antalgiques des antidépresseurs. La prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur est compliquée par une grande variabilité interindividuelle de la réponse. Leur efficacité est le plus souvent partielle, concernant au mieux 50% des patients, et s'accompagne d'une incidence élevée d'effets indésirables imposant parfois l'arrêt du traitement [254].

- L'âge, le sexe, la comédication, la consommation de tabac et la durée du traitement font partie des facteurs de variabilité individuelle connus. Les facteurs génétiques doivent aussi être considérés et expliqueraient 50% de la variabilité de la réponse aux antidépresseurs, en particulier la présence de polymorphismes nucléotidiques (SNP) (mutations, délétions) au niveau des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de ces substances [255].

2.9. Utilisation des antidépresseurs en oncologie : actualités en matière de traitement pharmacologique:

L'emploi des antidépresseurs en cancérologie concerne bien évidemment le traitement de la dépression, mais aussi la prise en charge d'un certain nombre de symptômes liés à la maladie et/ou à ses traitements. La question de l'indication et de la mise en œuvre correcte de tels traitements se pose donc fréquemment au cancérologue. Dans leur usage premier, à savoir le traitement de la dépression, ces molécules restent insuffisamment prescrites

en cancérologie, à l'inverse des anxiolytiques et des hypnotiques. D'autres indications, en dehors du champ psychiatrique, sont décrites et peuvent grandement améliorer la qualité de vie dans le cas de douleurs neuropathiques, de bouffées de chaleur, de troubles du sommeil, etc. C'est dans cette perspective que nous aborderons la mise en œuvre d'un traitement antidépresseur, en considérant successivement les aspects pharmacologiques, les particularités propres à leur usage en cancérologie, ainsi que les conditions d'une prescription adéquate du traitement [256].

2.10. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs:

- Les actions pharmacologiques et thérapeutiques des antidépresseurs sont multiples ; il en résulte un large profil d'utilisation. Même s'il ne s'agit, dans cette mise au point, que d'un rappel sur les traitements de la dépression, les troubles psychiatriques sont fréquemment intriqués, et il n'est pas inutile de proposer un rappel de l'ensemble des indications potentielles de ces molécules. Ces effets thérapeutiques possibles contribueront au choix de la molécule prescrite [257].

a. États dépressifs

- Soixante-dix pour cent des patients présentant une dépression (épisode dépressif majeur) répondent en première intention à la prescription d'un anti dépresseur dans un délai moyen d'un mois. Les antidépresseurs de nouvelle génération (inhibiteurs spécifiques de la recapture

de la sérotonine [ISRS ou IRS] et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline [IRSNa]) sont, de manière générale, mieux tolérés. En termes d'efficacité et d'acceptabilité, une méta-analyse récente concernant les antidépresseurs de nouvelle génération montre des résultats en faveur de l'Escitalopram et de la Sertraline. Leur prescription en cancérologie repose cependant essentiellement sur l'expérience du clinicien, en raison du peu d'études rigoureuses menées en oncologie, contrastant avec l'abondance de la littérature en psychiatrie générale. Ce nombre restreint d'études renvoie à la difficulté de procéder à des essais cliniques rigoureux en cancérologie du fait de nombreux biais méthodologiques : hétérogénéité des populations, critères diagnostiques de la dépression, difficultés du suivi au long cours, etc. [258]

b. Troubles anxieux

- Les antidépresseurs possèdent des propriétés anxiolytiques indépendantes de leur action antidépressive. Leur efficacité est d'ailleurs plus rapide sur la composante anxieuse que sur la composante dépressive. Ils sont un traitement au long cours des troubles anxieux (à l'inverse des anxiolytiques), voire des troubles de l'adaptation avec anxiété. Dans cette indication, l'emploi en première intention des antidépresseurs de nouvelle génération s'est généralisé [259].

c. Douleurs neuropathiques

- Une action antalgique sur les douleurs neuropathiques, indépendante des propriétés antidépressives, est reconnue pour certains antidépresseurs. Cette caractéristique est importante à connaître en raison de la fréquence des phénomènes douloureux au cours de la maladie cancéreuse. Les antidépresseurs tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline, etc.) et, plus récemment, les IRSNa (Venlafaxine, Duloxétine) ont démontré une efficacité dans les douleurs neuropathiques ou mixtes souvent retrouvées au cours de la maladie cancéreuse. Ils sont, avec les antiépileptiques, les traitements de première intention dans le cadre de douleurs neuropathiques [260].

d. Troubles du sommeil

- Il peut s'agir d'une action rapide, corrélée à l'action antihistaminique de certains antidépresseurs ou secondaire à l'amélioration des anomalies du sommeil liées à la maladie dépressive. Ces propriétés sont susceptibles, pour certains patients, d'éviter la coprescription d'un hypnotique en prise vespérale. Parmi les antidépresseurs les plus sédatifs, on retrouve classiquement les tricycliques (Amitriptyline, clomipramine), mais aussi des médicaments comme la Miansérine ou la Mirtazapine [261].

e. Une action psychostimulante

- Une action psychotonique potentielle est décrite pour certains antidépresseurs tels que la Fluoxétine, la Viloxazine, l'imipramine ou la Venlafaxine [262].

f. Addictions

•Le tabagisme et l'alcoolisme sont des comportements fortement corrélés à certains cancers. Les antidépresseurs peuvent alors se révéler utiles dans les circonstances suivantes : ➤ présence d'un trouble anxieux et/ou dépressif préexistant et favorisant l'addiction tabagique ou alcoolique ; ➤ apparition d'un état dépressif et/ou anxieux au décours du sevrage, favorisant la rechute. Les ISRS, par leur action sur la sérotonine, dite 5-hydroxytryptamine (5-HT), pourraient réduire l'appétence alcoolique chez les patients pour lesquels l'alcoolisme est sous-tendu par l'impulsivité [263].

g. Bouffées de chaleur

•Certains antidépresseurs parmi les ISRS et les IRSNa ont montré un effet dans la réduction des bouffées de chaleur. Le mécanisme général d'action des ISRS dans cette indication résiderait dans leur action sérotoninergique sur les centres de la thermorégulation ; ce mécanisme demande cependant à être encore précisé. Un autre, plus problématique, a été évoqué pour la réduction des bouffées de chaleur observées chez certaines patientes sous Tamoxifène. L'action inhibitrice de certains ISRS et IRSNa sur le cytochrome P450 et son isoenzyme CYP2D6 entraînerait la diminution de la transformation du Tamoxifène en son métabolite actif, et, de ce fait, une baisse d'efficacité de celui-ci – et donc une baisse des bouffées de chaleur. Ce mécanisme, qui serait à la base de la contre-indication de l'emploi de certains ISRS et IRSNa chez les patientes sous Tamoxifène, sera abordé dans le paragraphe "ISRS et cytochrome P450". L'efficacité de certains ISRS et IRSNa est établie quelle que soit l'étiologie des bouffées de chaleur (présence ou absence d'hormonothérapie) .

•justifiant ainsi l'utilisation d'antidépresseurs, à l'exclusion d'une hormonothérapie par Tamoxifène, dans la prise en charge de bouffées de chaleur invalidantes. Les molécules concernées sont la Paroxétine et la Venlafaxine, qui ont montré une efficacité dans des essais contrôlés. La récente publication d'un essai de phase III concernant l'utilisation et l'efficacité de l'Escitalopram dans les bouffées de chaleur montre également des résultats positifs.

Classification, précautions d'emploi et effets secondaires La classification des antidépresseurs peut s'effectuer selon leurs structures chimiques, leurs caractéristiques biochimiques ou en termes d'activité clinique. Voici les principales caractéristiques en fonction de leurs utilisations en cancérologie [264].

2.11. Prise en charge pharmacologique d'un épisode dépressif caractérisé :

A. Traitement de première ligne

Un traitement antidépresseur est indiqué dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée et sévère. Il existe un large choix d'antidépresseurs classés selon leur mécanisme d'action : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les anti- α_2 adrénergiques, les Imipraminiques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) sélectifs ou non sélectifs. D'autres antidépresseurs ne répondent à aucune critère des classes suscitées, ce sont les hors classes. Les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont que partiellement connus et cela se limite à leur activité à court terme [265].

a. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ils ont comme caractéristique commune l'inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine (5-HT) via le transporteur de la sérotonine (SERT). Lors de l'administration d'un ISRS, grâce au blocage de SERT, le taux de 5-HT augmente en premier au niveau de l'aire somatodendritique puis secondairement, au niveau de la terminaison axonale. Il en résulte alors une stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1A} (pouvant expliquer les effets secondaires lors de l'initiation du traitement) qui au fur du temps sont désensibilisés (développement de la tolérance aux effets secondaires). La 5-HT ne pouvant plus inhiber sa propre libération, il en résulte une vague de libération de 5-HT au niveau axonal et une augmentation du débit d'impulsions neuronales (effets cliniques retardés).

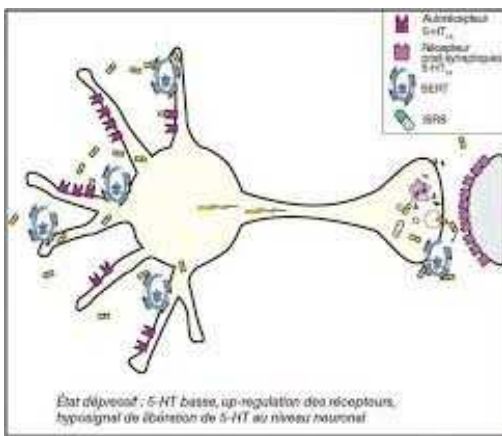


Figure 8 : neurobiologie de l'état dépressif d'après Stahl

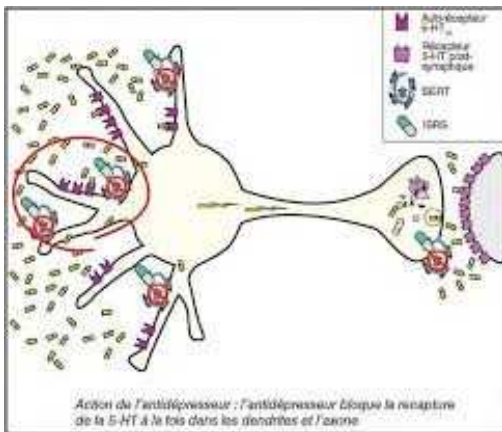


Figure 9 : mécanisme d'action des ISRS, d'après Stahl

b. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Les IRSNa sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (inhibition du récepteur SERT) et de la noradrénaline (inhibition du récepteur NAT). L'inhibition du NAT augmente également la dopamine dans le cortex préfrontal.

La Venlafaxine est un puissant inhibiteur de la recapture de la sérotonine à faible dose et un inhibiteur modérément puissant de la recapture de la noradrénaline à forte dose.

La Duloxétine induit une inhibition des SERT légèrement plus puissante que celle des NAT.

Le Milnacipran est un inhibiteur plus puissant des NAT que des SERT [266].

c. Les anti- 2 adrénergiques

Ces molécules augmentent la neurotransmission noradrénergique par blocage des autorécepteurs alpha 2. L'augmentation de la neurotransmission noradrénergique stimule les récepteurs alpha 1 situés sur les fibres sérotoninergiques et conduit à une libération de 5-HT. L'augmentation de la libération de la sérotonine est directement liée à une augmentation de la neurotransmission par les récepteurs 5-HT1. Par ailleurs, les antagonistes alpha 2 bloquent également les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3, permettant d'éviter les manifestations anxieuses, l'agitation, les insomnies ou les effets atropiniques [267].

d. Les Imipraminiques

Ils inhibent la recapture présynaptique de la Noradrénaline et de la Sérotonine. Ils ont une activité anticholinergique centrale (confusion) et périphérique (sécheresse des muqueuses, constipation, rétention aigue d'urine, glaucome), une activité antihistaminique (sédation, prise de poids) et une activité adrénolytique (hypotension orthostatique) responsables des effets indésirables [268].

e. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non sélectifs

- Les IMAO inhibent la désamination oxydative des monoamines oxydases soit de manière irréversible (IMAO non sélectif), soit de manière réversible (IMAO-A). Cela empêche alors le catabolisme de la Dopamine, de la Sérotonine et de la Noradrénaline [269].

B. Choix de la molécule antidépressive

- La Classification des antidépresseurs et la connaissance des spécificités de chaque groupe permettent d'orienter le choix thérapeutique, de prédire le profil thérapeutique et d'anticiper les effets secondaires [270].

a. Prédire le profil thérapeutique

- Trois activités biologiques semblent sous-tendre le profil thérapeutique d'un antidépresseur et permettent de le prévoir en pharmacologie : les activités antihistaminiques et adrénolytiques
1 sous-tendent les propriétés sédatives, alors que l'activité anticholinergique favorise la stimulation [271].

b. Anticiper les effets secondaires

- Les mécanismes d'action des antidépresseurs en termes de tolérance sont d'avantage connus et bien corrélés à leurs effets secondaires [272].

- Les anticholinergiques peuvent entraîner une sécheresse des muqueuses, de la constipation, une rétention aiguë d'urine, une augmentation de la pression intraoculaire.

- Les antihistaminiques H1 favoriseraient la sédation et la prise de poids.

- Les anti-1 entraîneraient une hypotension orthostatique, une tachycardie, une sédation [273].

c. Orienter le choix thérapeutique

- Les antidépresseurs sont plus efficaces que les placebos et il n'existe pas de différence cliniquement significative entre les différentes classes d'antidépresseurs [274].

- Les ISRS, IRSNa et les anti-2 sont recommandés en première intention dans le traitement de la dépression en raison de leur rapport bénéfices/risques favorable. La prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un IMAO sélectif se fera en deuxième ou troisième intention [275].

- Le choix de la molécule se fait en fonction : des contre-indications, des effets indésirables, des comorbidités psychiatriques et somatiques et des traitements antérieurs (efficacité, tolérance) [276].

- En plus de ces considérations suscitées, la plupart du temps, le choix de la molécule est fait de manière empirique sur des présupposés théoriques non démontrés et selon les habitudes du prescripteur. Par exemple, les dépressions avec tristesse profonde, des troubles des conduites alimentaires et du sommeil et des tendances suicidaires pourraient mieux répondre aux antidépresseurs sérotoninergiques. Cette opinion se fonde sur le constat que le taux de 5-hydroxyindolacétique, catabolite de la 5-HT, est abaissé dans le liquide céphalorachidien des

- Fatou CISSE | Thèse d'exercice | Université de Limoges 69 Licence CC BY-NC-ND 3.0

- déprimés suicidaires et sur le fait que les systèmes sérotoninergiques apparaissent particulièrement impliqués dans la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et des comportements auto et hétéro-agressifs. Les dépressions avec fatigue, ralentissement psychomoteur répondraient mieux aux antidépresseurs d'action noradrénergique [277].

C. Conduite à tenir en cas d'échec d'une première ligne de traitement antidépresseur

- Après une première ligne de traitement, seuls 30% des patients répondent de manière satisfaisante (réduction de 50% des symptômes) (3). Pour les autres, différentes options peuvent être envisagées telles que : une augmentation de posologie, un Switch, une combinaison d'antidépresseurs et l'ajout d'un traitement potentialisateur [278]. Le choix là encore est laissé à l'appréciation du praticien.

a. L'augmentation de la posologie

- C'est la stratégie la plus logique lorsque la dose maximale conseillée du médicament n'est pas atteinte et en l'absence d'effets indésirables notables.

b. Le Switch

• Remplacer le premier antidépresseur par un autre de la même classe ou de classe différente : généralement, c'est la stratégie la plus utilisée [279-280]. Un changement d'antidépresseur peut être envisagé en l'absence d'efficacité après au moins 4 semaines de traitement à posologie efficace. Cela se fait généralement dans les 3 mois suivant l'instauration de l'antidépresseur [281]. La multiplication des effets indésirables est ainsi évitée par rapport à une combinaison de traitements. Le choix de la nouvelle molécule est généralement guidé par les habitudes du praticien.

c. La combinaison d'antidépresseurs

• Combinaison d'antidépresseurs : ISRS / IRSNa + Mirtazapine/Miansérine sont les plus fréquemment utilisées [282-283-284]. Les IMOA sont contre-indiqués avec les ISRS, les IRSNa et les Tricycliques.

d. L'ajout d'un traitement potentialisateur

• Les antidépresseurs peuvent être potentialisés par des antipsychotiques, du Lithium ou des hormones thyroïdiennes.

D. Les traitements symptomatiques associés

• Un traitement concomitant par benzodiazépine (ou apparentés) peut être justifié en début de traitement antidépresseur, en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidantes [285].

Partie pratique

1 / Introduction :

Dans le cadre de cette thèse, nous avons réalisé une enquête sur les antidépresseurs prescrit au niveau de l'hôpital Franz Fanon.

Cette étude est réalisée par le biais des listes des sorties des antidépresseurs au niveau de la pharmacie de service psychiatrie et le centre de distribution pour 4 mois.

2 /Objectifs

Cette enquête a pour objectif principal d'avoir des informations sur les chiffres des antidépresseurs disponibles, prescrits, utilisés et distribués au niveau de l'hôpital Franz fanon.

3 /Matériels et méthodes

Lieu de l'enquête : hôpital Franz fanon

- pharmacie de service psychiatrie
- centre de distribution

Période de l'enquête : 4 mois.

L'enquête se déroule entre 12 octobre 2019 au 12 février 2020.

Outils d'investigation :

On a récolté les listes de sortie des antidépresseurs :

- de la pharmacie de psychiatrie vers les différents services de l'hôpital
- de centre de distribution vers l'extérieur (patient avec un traitement ambulatoire)

Outils statistiques : les données récoltées ont été représentées sous formes des tableaux puis des secteurs, courbes et histogrammes en utilisant le programme < Microsoft Excel 2007 >

4/résultats et interprétation :

4-1/ les antidépresseurs disponibles au niveau de pharmacie psychiatrique :

A. Les antidépresseurs tricycliques :

1-Amitriptyline Cp 75 mg

2-Amitriptyline sol. buv. gttes 4 %

3-Clomipramine Sol.inj 25 uG/2uL

4- Clomipramine Cp 25 mg

5- Clomipramine Cp 75 mg



Figure 10 : Laroxyline 25 mg



Figure 11 : Clonaprim 75 mg

B. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ISRS :

- 1- Escitalopram 10 mg sol.buv
- 2- Escitalopram Cp 10 mg
- 3- Paroxétine Cp 20 mg
- 4- Fluoxétine Cp 20 mg



Figure 12 : Paroxétine 20 mg



Figure 12 : Escitalopram 10 mg

C. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (les inhibiteurs mixtes) :

- 1-Venlafaxine LP 75mg
- 2- Venlafaxine 37.5 mg



Figure 13 : Flaxyne LP 75 mg / 37,5 mg

4-2/ la sorties des antidépresseurs de la pharmacie psychiatrique vers les différents services :

a.Clomipramine Cp 25 mg

Tableau 8 : sortie de clomipramine Cp 25 mg de la pharmacie psychiatrique vers les différents services.

Date	Sortie	service
01/10/2019	90	IBN El Djazar
08/10/2019	150	IBN Badis
09/10/2019	150	Abd Ennabi
24/10/2019	90	Abou Elkassim
30/10/2019	3000	Centre de distribution
11/11/2019	90	IBN El Djazar
17/11/2019	600	Cession pharmacie
24/11/2019	6750	Centre de distribution
02/12/2019	120	IBN El Djazar
04/12/2019	150	Abd Ennabi
10/12/2019	2700	Centre de distribution
	300	Centre de distribution
	60	Abou Elkassim
11/12/2019	3750	Centre de distribution
16/12/2019	120	Ben Mahdia
	180	Abou Elkassim
18/12/2019	90	IBN El Djazar
26/12/2019	90	Maizia
2/01/2020	150	Abd Ennabi
03/02/2020	60	IBN Djazar
12/02/2020	6000	Centre de distribution

La somme	24690	07 services
----------	-------	-------------

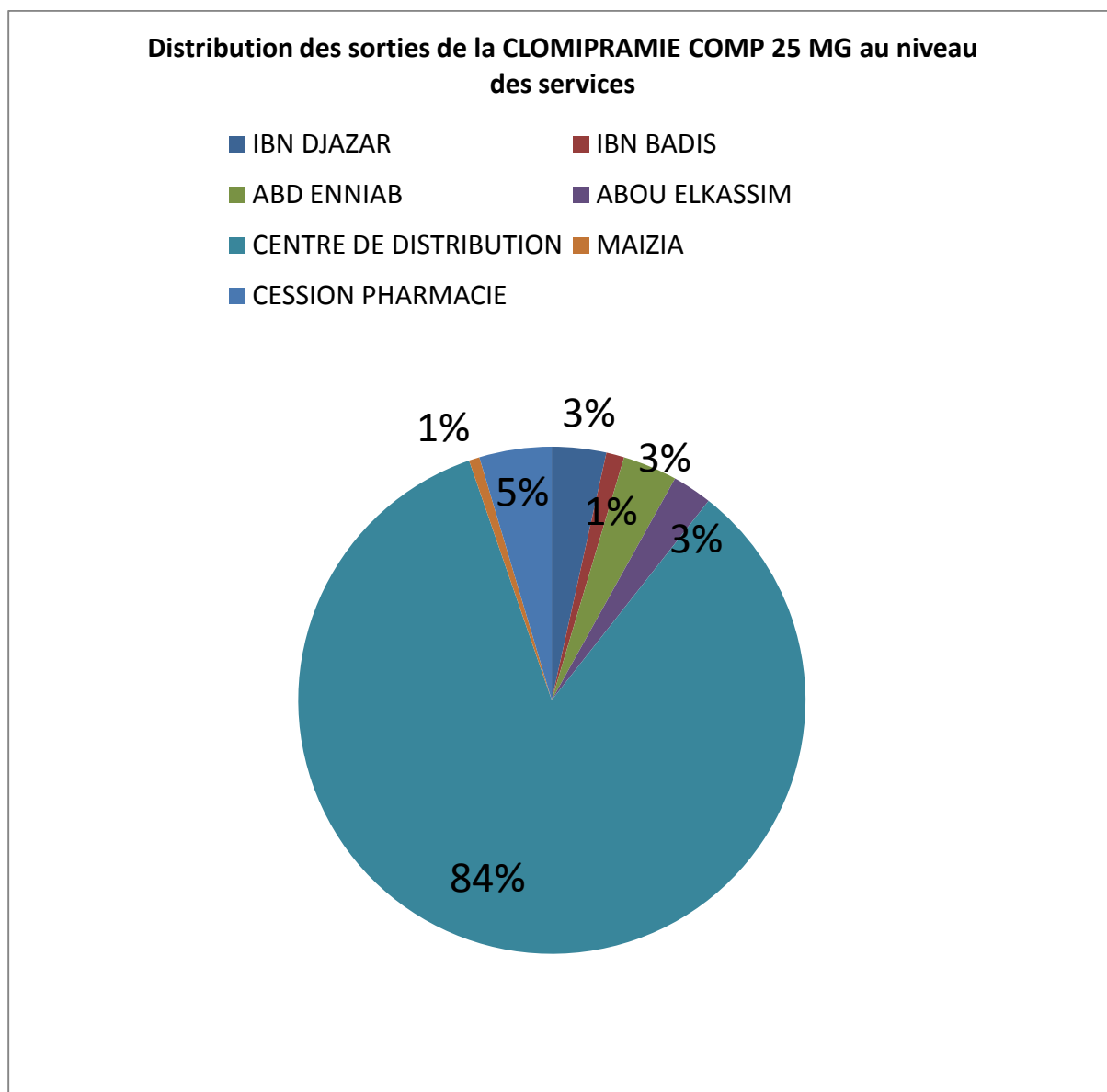


Figure 14 : distribution des sorties de clomipramine Cp 25 mg

Commentaire: la pharmacie distribue 24690 comprimés de Clomipramine Cp 25 mg dans la période de 04 mois vers 07 services ; le centre de distribution utilise 84 % de cette quantité.

b.Clomipramine Cp 75 mg :

Tableau 9: sortie de clomipramine Cp 75 mg de la pharmacie psychiatrique vers les différents services.

Date	sortie	service
------	--------	---------

13/10/19	60	Livraison PCH
15/10/19	40	Livraison IBN Sina
21/10/19	60	IBN Eldjazar
23/10/19	30	Abd Ennabi
24/10/19	100	Centre de distribution
06/11/19	100	Abou El Kacem
13/11/19		Réception PCH
17/11/19	600	Cession pharmaceutique
20/11/19	60	Abou Elkacem
02/12/19	60	IBN El Djazar
04/12/19	60	Abou El Kacem
09/12/19	30	Centre de distribution
10/12/19	400	Centre de distribution
12/01/20	2000	Centre de distribution
21/01/20	600	Abou El Kacem
la somme	4260	07 services

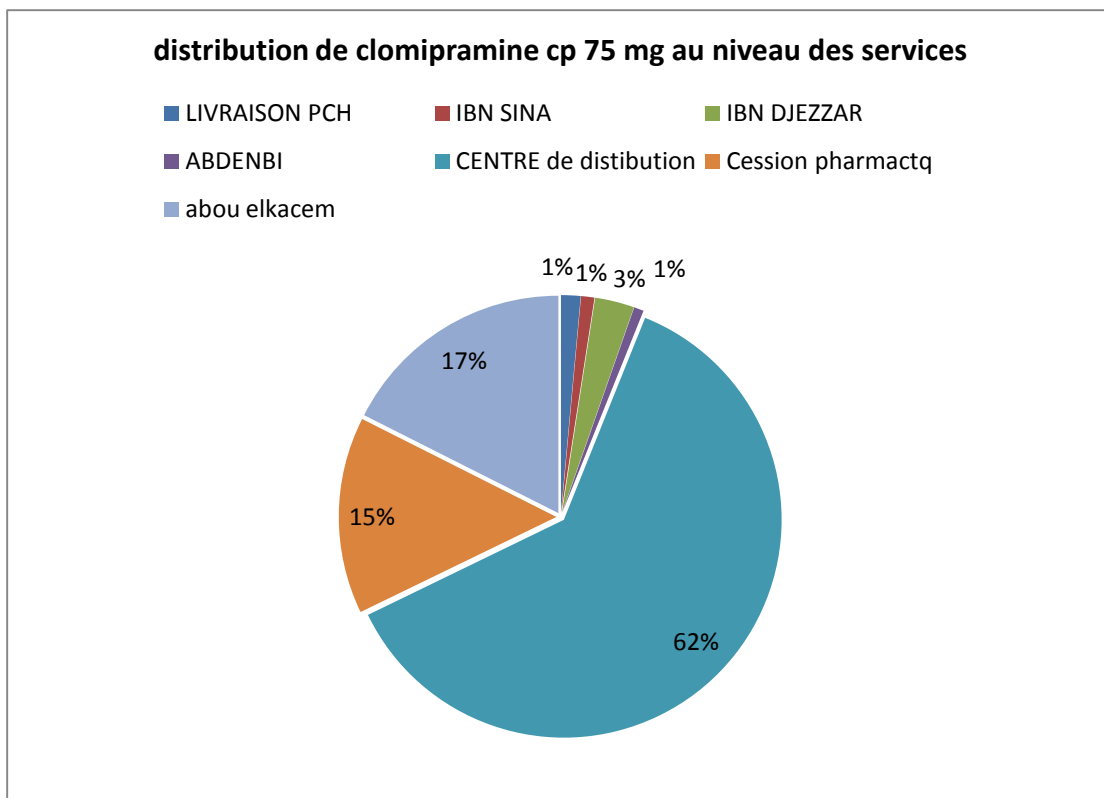


Figure 15: distribution des sortie de clomipramine Cp 75 mg

Commentaire: la pharmacie distribue 4260 comprimés de Clomipramine Cp 75 mg dans la période de 04 mois vers 07 services ; le centre de distribution utilise 64 % de cette quantité.

c.Clomipramine sol . Inj. 25mg/2ml

Tableau 10 : sortie de clomipramine sol inj 25 mg /2ml.

date	sortie	service
07/10/2019	15	IBN Badis
10/12/2019	25	Cession H.TNES
	5	Cession H.TNES
Reste 45 ampoules		

Commentaire: Clomipramine solution injectable est réservée aux formes sévères de la dépression.

Au niveau de service de psychiatrie y a pas assez des cas grave c'est pourquoi l'utilisation des Clomipramine sous forme injectable est limitée.

d.Amitriptyline sol.buv.gttes. 4%

Tableau 11 : sortie de l'Amitriptyline sol. buv. gttes. 4 %.

date	sortie	service
13/10/2019	15	Ali Ben Abbas
16/10/2019	265	Centre de distribution
	20	Centre de distribution
	15	Centre de distribution
17/10/2019	1	Cession pharmacie
22/10/2019	3	Kaibiche
29/10/2019	5	Centre de Toxicomanie
13/11/2019	5	Abou Elkacem
	5	Centre de Toxicomanie
14/11/2019	166	Centre de distribution
	34	Centre de distribution
17/11/2019	15	Ali Ben Abbas
	30	Cession pharmacie
27/11/2019	10	Centre de Toxicomanie
09/12/2019	30	Centre de Toxicomanie
10/12/2019	81	Centre de distribution
	105	Centre de distribution
20/01/2020	400	Centre de distribution
	15	Ali Ben Abbas
	5	Centre de Toxicomanie
21/01/2020	30	Cession EPR

	20	Centre de Toxicomanie
22/01/2020	20	Abd Ennabi
	10	IBN Sina
09/02/2020	10	Asselah
12/02/2020	20	Maizia
La somme	1335	11 services

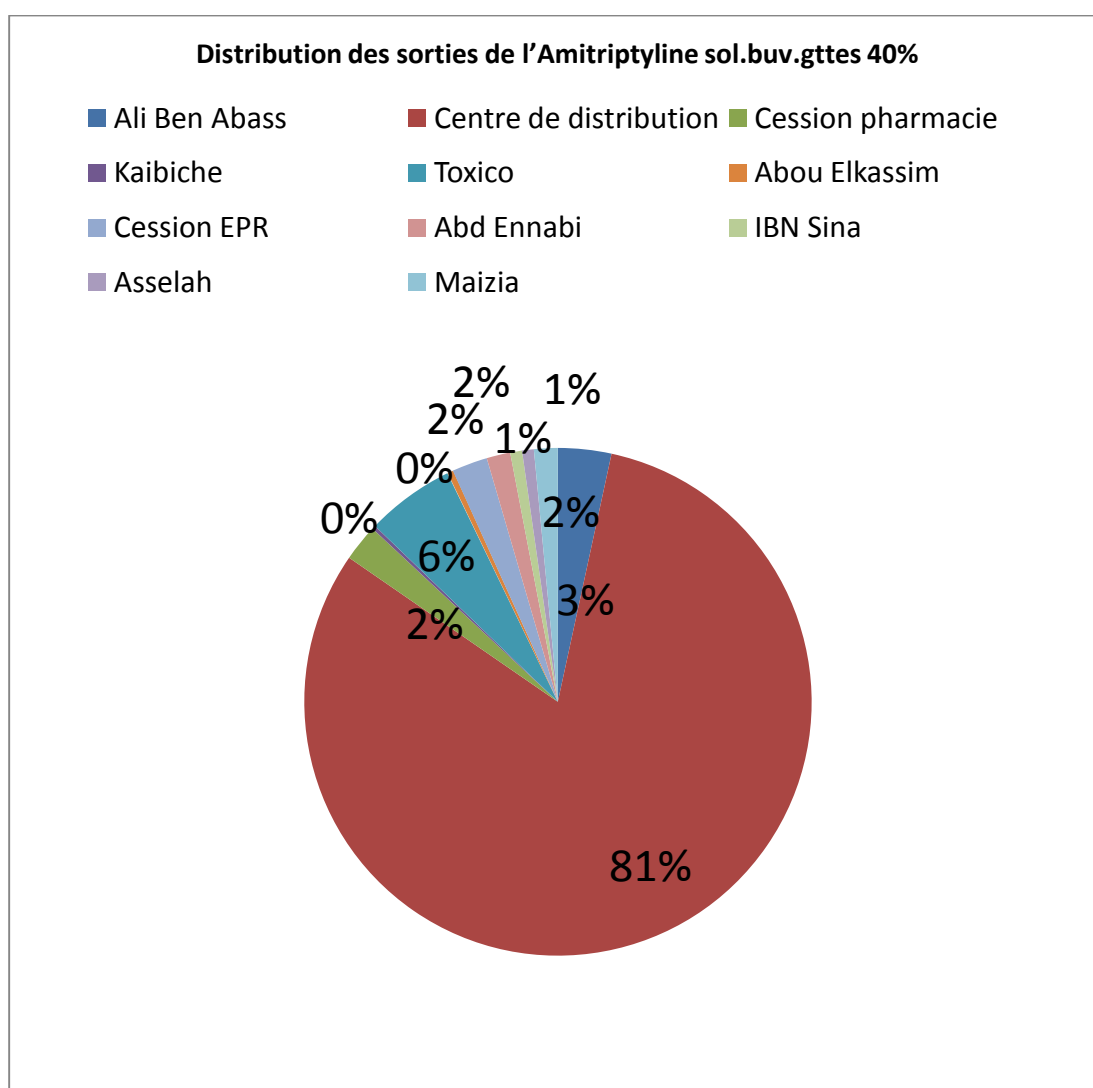


Figure 16 : La distribution des sortie de l'amitriptyline sol . buv . gttes. 4%.

Commentaire: la pharmacie distribue 1335 comprimés de l'Amitriptyline sol.buv.gttes. 4% dans la période de 03 mois vers 11 services ; le centre de distribution utilise 81 % de cette quantité.

e.Amitriptyline Cp 25 mg

Tableau 12: sortie de l'amitriptyline Cp 25 mg.

Date	sortie	service
03/10/2019	18430 7490	Centre de distribution
06/10/2019	120	Ali Ben Abbas
07/10/2019	240	Allami
09/10/2019	60	Abd Ennabi
13/10/2019	180	IBN Elkhatib
21/10/2019	120	IBN El Djazar
	300	Asselah
22/10/2019	120	Centre de Toxicomanie
24/10/2019	180	Centre de Toxicomanie
27/10/2019	60	IBN Elkhatib
	120	IBN Badiss
05/11/2019	60	IBN Elkhatib
10/11/2019	160	Ali Ben Abbas
	120	Allami
11/11/2019	20670	Centre de distribution
	5250	Centre de distribution
12/11/2019	120	IBN El Djazar
13/11/2019	180	Centre de Toxicomanie
17/11/2019	120	Ali Ben Abbas
18/11/2019	120	Fekir

21/11/2019	30	IBN Elkhatib
27/11/2019	180	Centre de Toxicomanie
01/12/2019	240	Allami
02/12/2019	180	IBN El Djazar
09/12/2019	180	Centre de Toxicomanie
10/12/2019	1920	Centre de distribution
	8640	Centre de distribution
	6720	Centre de distribution
11/12/2019	300	Centre de Toxicomanie
15/12/2019	60	Ali Ben Abbas
16/12/2019	600	Asselah
	300	IBN Sina
	300	Abou Elkacem
18/12/2019	180	IBN El Djazar
07/01/2020	8640	Centre de distribution
08/01/2020	1200	Cession E.P
14/01/2020	1	Khaibiche
19/01/2020	180	IBN Elkhatib
La somme	76581	14 services

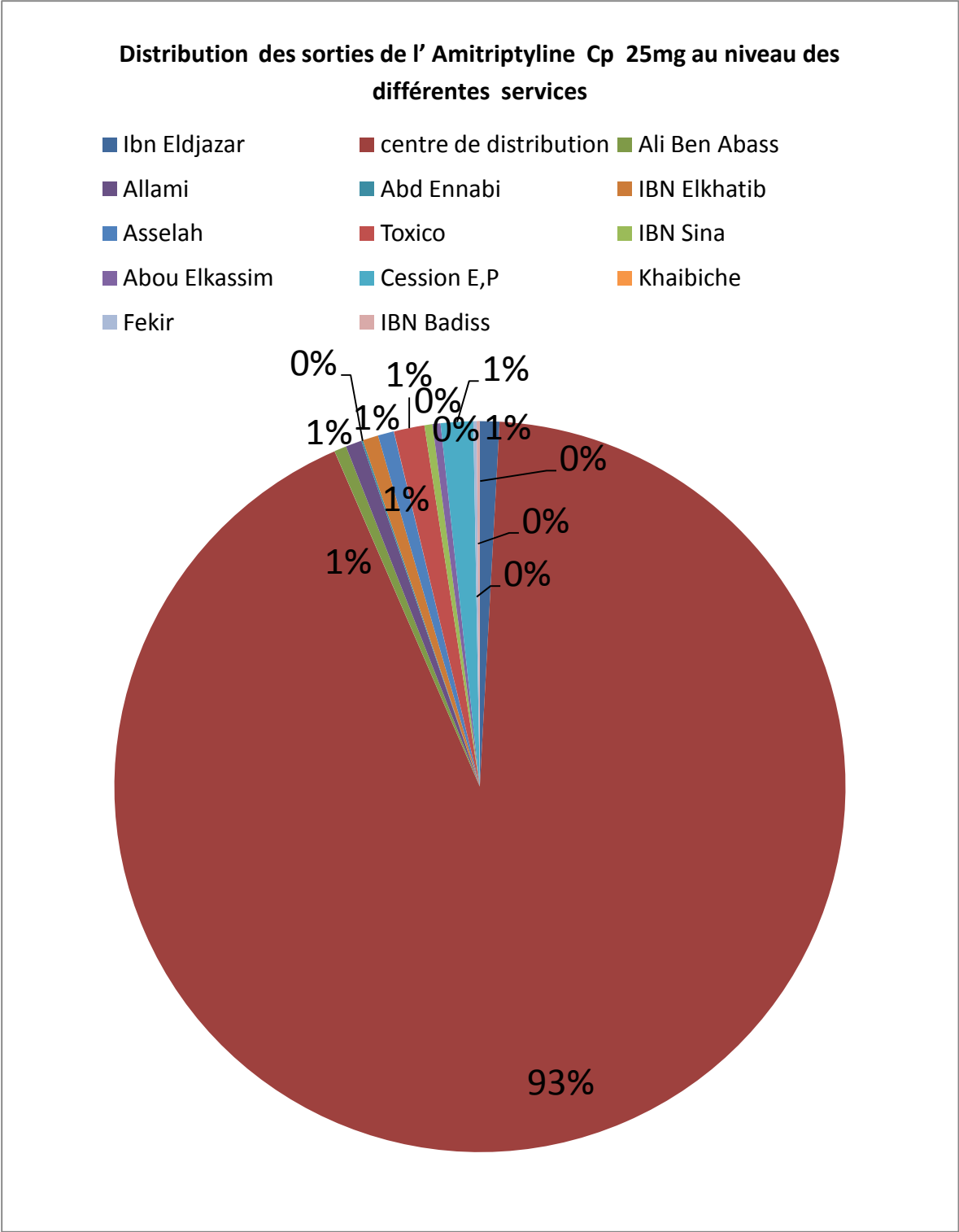


Figure 17 : distribution des sortie de l'Amitriptyline Cp 25 mg

Commentaire: la pharmacie distribue 76581 comprimés d' Amitriptyline Cp 25 mg dans la période de 04 mois vers 14 services ; le centre de distribution utilise 93 % de cette quantité.

f.Paroxétine 20 mg :

Tableau 13: sortie de paroxétine 20 mg.

Date	Sortie	Service
09/10/2019	60	Centre de Toxicomanie
13/10/2019	120	IBN El Djazar
21/10/2019	90	Asselah
22/10/19	120	Centre de Toxicomanie
27/10/19	90	IBN El Djazar
13/11/19	60	Centre de Toxicomanie
17/11/19	30	Livraison distributeur
19/11/19	30	Livraison distributeur
21/11/19	120	IBN El Djazar
24/11/19	60	Livraison distributeur
25/11/19	60	Ali Ben Abbes
27/11/19	90	IBN Sina
03/12/19	60	Centre de Toxicomanie
09/12/19	30	Centre de Toxicomanie
10/12/19	270	Centre de Toxicomanie
15/12/19	140	Ali Ben Abbes
16/12/19	70	Asselah
19/01/20	210	IBN El Djazar
19/01/20	60	Ali Ben Abbes
La somme	1770	06 services

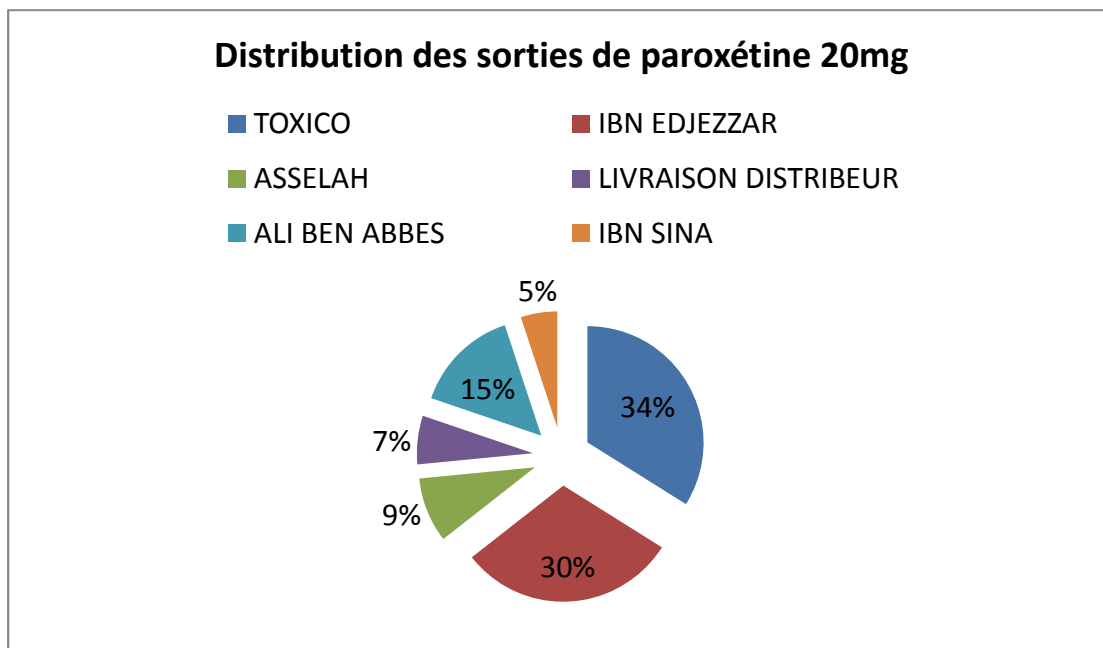


Figure 18: distribution des sortie de paroxétine 20mg

Commentaire: 1950 comprimés de Paroxétine 20 mg sont utilisés au bout de 4 mois par 09 services, 34% de cette quantité distribué au service de Toxicomanie et 30% service IBN El Djazar 15% services Ali Ben Abbès.

g.Fluoxétine Cp 20mg

Tableau 14 : sortie de fluoxétine 20 mg.

date	sortie	service
07/10/19	150	Allami
	150	Allami
13/10/19	90	IBN Sina
	160	Ali Ben Abbès
14/10/19	60	Asselah
17/10/19	10	Centre de distribution
24/10/19	90	Centre de Toxicomanie
30/10/19	30	Centre de distribution
	30	Centre de distribution
31/10/19	60	Centre de distribution
10/11/19	180	Allami
17/11/19	60	Asselah
21/11/19	90	IBN El Djazar

15/1/19	150	Ali Ben Abbes
	100	Centre de Toxicomanie
19/01/20	210	IBN El Djazar
26/01/20	30	Fekir
17/02/20	300	Allami
La somme	1950	09 services

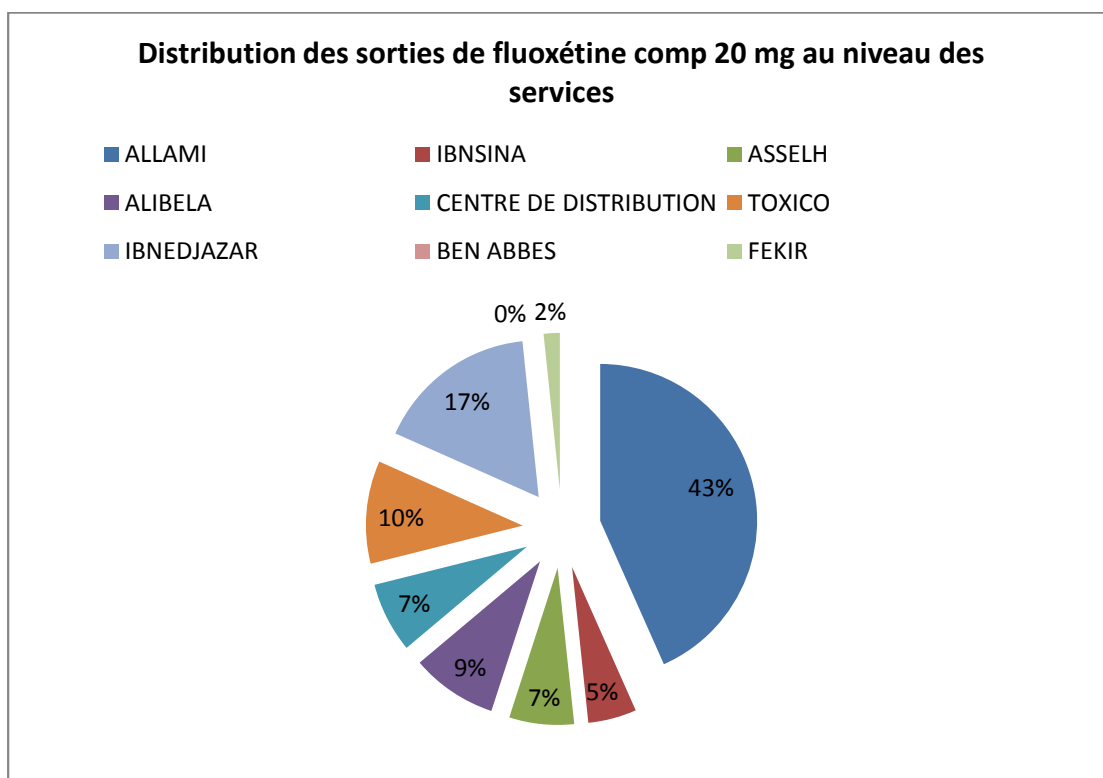


Figure 19 : distribution des sorties de fluoxétine Cp 20 mg

Commentaire: 1950 comprimés de Fluoxétine 20 mg sont utilisés au bout de 4 mois par 09 services, 43% de cette quantité distribué au service Allami et 17% service IBN El Djazar et 10% services de Toxicomanie.

h. Escitalopram Cp 10 mg

Tableau 15 : sortie de l'escitalopram Cp 10 mg.

Date	Sortie	service
10/01/18	112	Abd Ennabi
18/01/18	84	Abou Elkacem

25/01/18	84	Abou Elkacem
01/03/18	20	Abd Ennabi
16/07/19	341	Abd Ennabi
23/07/19	280	Abd Ennabi
La somme	921	02 services

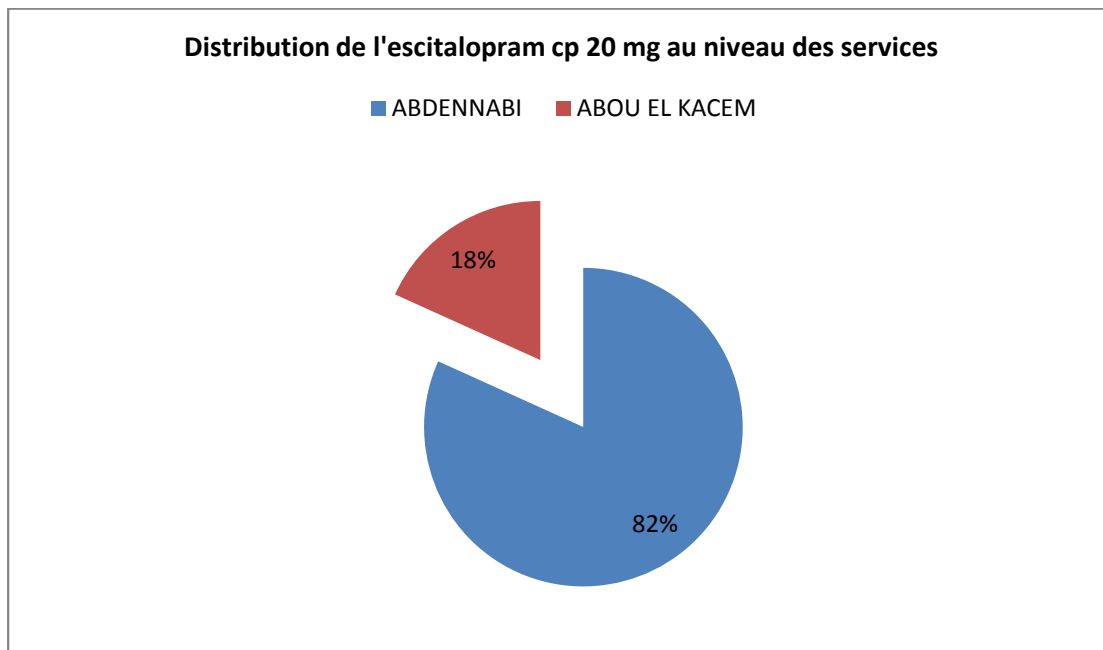


Figure 20 : distribution de la sortie de l'escitalopram 20 mg

Commentaire: 921 comprimés d'Escitalopram 20 mg sont utilisés au bout de 3 mois par deux services < Abd Ennabi > et < Abou Elkacem >.

Discussion :

La grande quantité consommé par le centre de distribution s'explique par:

- La majorité des consultations sont de types externes
- la durée de traitement est de 1 à 3 mois

Remarque: à côté de l'utilisation de l'Amitriptyline dans la dépression ; il est utilisé aussi à grand échelle dans l'anxiété à cause de son effet sédatif.

4-3 /La sortie des AD au niveau de centre de distribution :

Les antidépresseurs tricycliques sont les plus distribués

- Amitriptyline Cp 25 mg
- Amitriptyline gttes 4%
- Clomipramine Cp 25 mg
- Clomipramine Cp 75 mg

Aussi les ISRS : la Fluoxétine Cp 20 mg et la Paroxétine Cp 20 mg

Tableau 16: sortie des antidépresseurs consommées dans le centre de distribution.

Médicament	Quantité / Cp
Amitriptyline Cp 25 mg	22720
Amitriptyline gttes 4%	2530
Clomipramine Cp 25 mg	1086
Clomipramine Cp 75 mg	1950
Fluoxétine Cp 20 mg	120
Paroxétine Cp 20 mg	120
L'Escitalopram	0

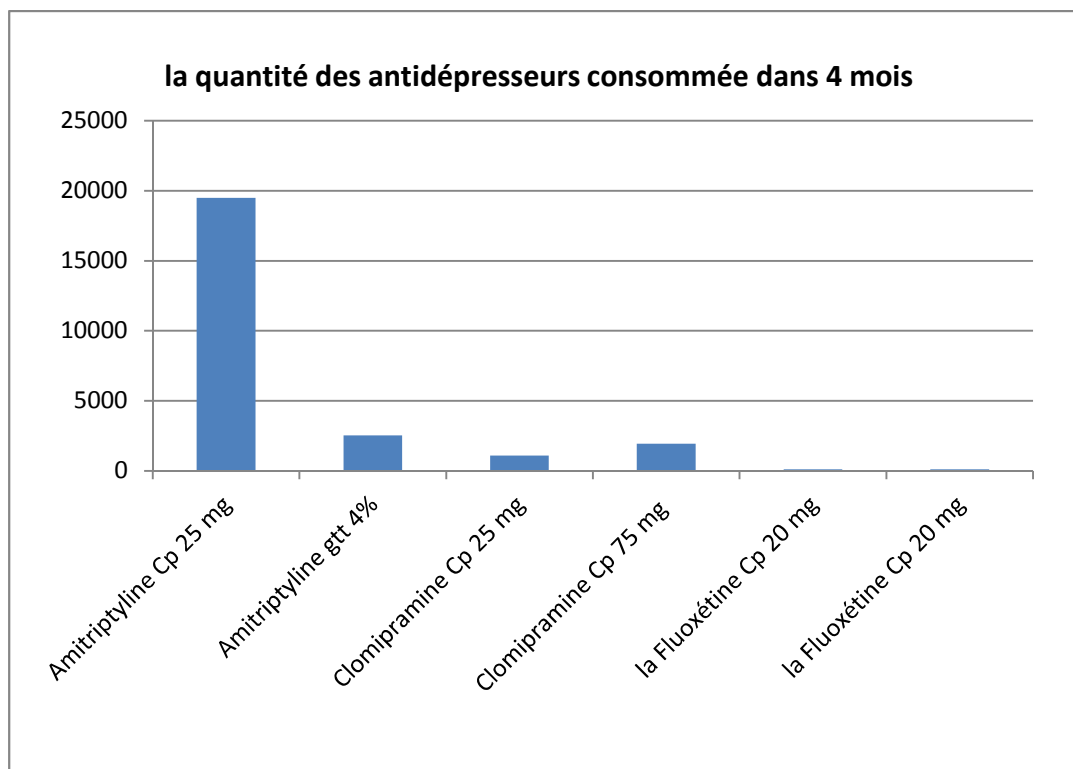


Figure 21: la quantité des antidépresseurs consommées dans les 4 mois

Commentaire: Amitriptyline Cp 25 mg est le plus distribué vers l'extérieur.

Exemple de sortie par jour de quelques antidépresseurs

a.Amitriptyline Cp 25 mg

Tableau 17: sortie de l'Amitriptyline Cp 25 mg dans le centre de distribution.

Date	sortie	date	sortie
02/01/2020	300	02/02/2020	690
05/01/2020	840	03/02/2020	600
06/01/2020	90	04/02/2020	750
07/01/2020	930	05/02/2020	360
08/01/2020	1050	06/02/2020	630
09/01/2020	390	09/02/2020	550
13/01/2020	810	10/02/2020	180
14/01/2020	1110	11/02/2020	450
15/01/2020	630	12/02/2020	690
16/01/2020	780	13/02/2020	270
19/01/2020	300	16/02/2020	1380
20/01/2020	630	17/02/2020	540
21/01/2020	870	18/02/2020	390
22/01/2020	540		
23/01/2020	390	19/02/2020	930
26/01/2020	540	20/02/2020	150
27/01/2020	60	23/02/2020	480
28/01/2020	1050	24/02/2020	390

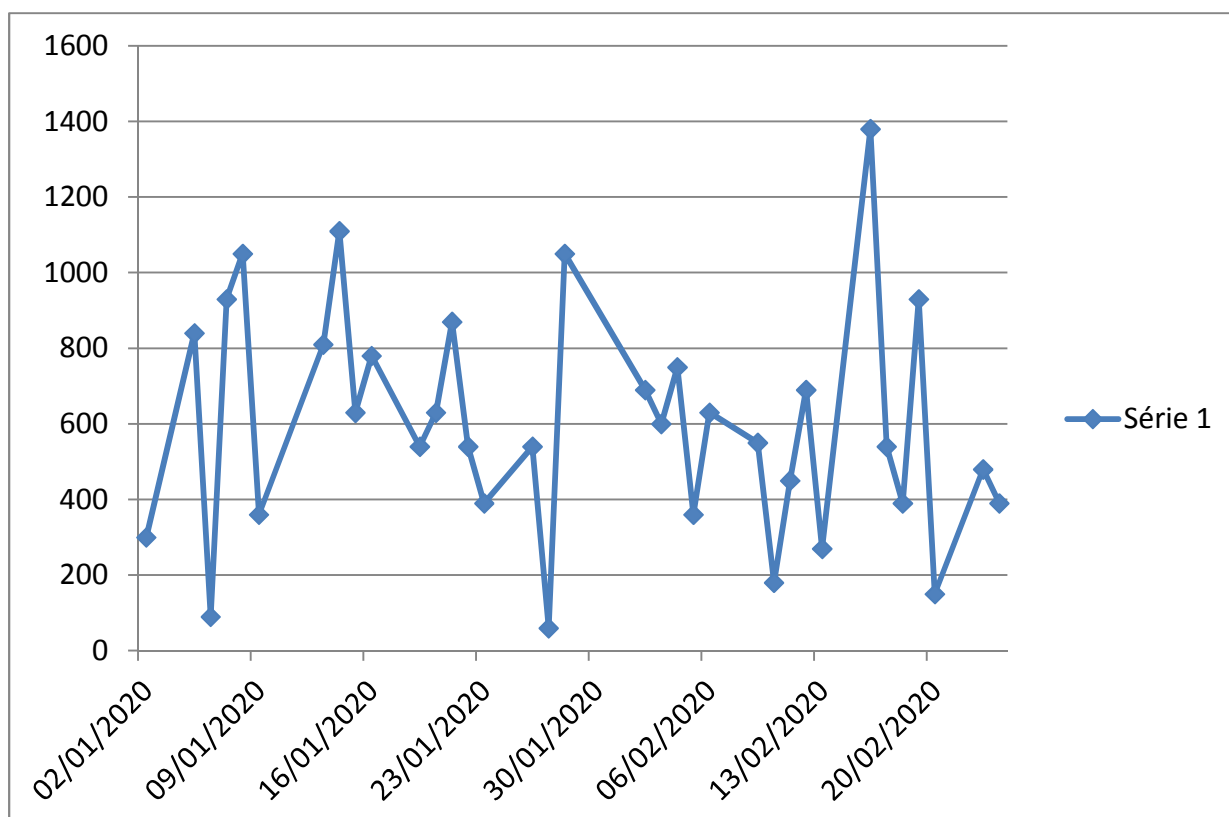


Figure 22: la quantité de l'Amitriptyline Cp 25 mg consommée dans 4 mois.

Commentaire: la quantité de l'Amitriptyline Cp 25 mg distribué varie entre 60 comprimés comme minimum et 1338 comprimé comme maximum.

b.Amitriptyline gttes 4%

Tableau 18: sortie de l'Amitriptyline gttes 4% dans le centre de distribution.

Date	Sortie	date	Sortie
20/01/2020	10	06/02/2020	17
21/01/2020	03	09/02/2020	21
22/01/2020	24	10/02/2020	14
23/01/2020	05	11/02/2020	18
26/01/2020	21	12/02/2020	02
27/01/2020	02	13/02/2020	09
28/01/2020	25	16/02/2020	28

29/01/2020	09	17/02/2020	06
30/01/2020	15	18/02/2020	12
02/02/2020	07	19/02/2020	38
03/02/2020	02	20/02/2020	17
04/02/2020	06	23/02/2020	07
05/02/2020	08	24/02/2020	06

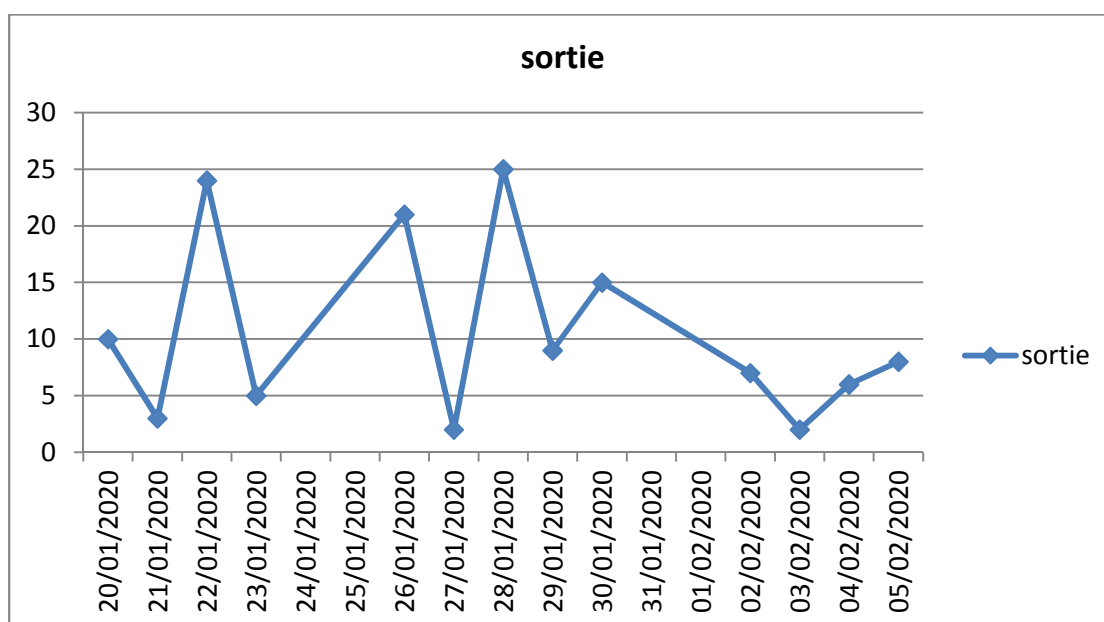


Figure 23 : la quantité de l'Amitriptyline gtte 4 % consommée dans 4 mois

Commentaire: la quantité de l'Amitriptyline gttes 4% distribué varie entre 2 comprimés comme minimum et 38 comprimés comme maximum.

c. Clomipramine Cp 25 mg

Tableau 19: sortie de Clomipramine Cp 25 mg dans 4 mois dans le centre de distribution.

date	sortie	Date	sortie
02/01/2020	270	30/01/2020	90
05/01/2020	120	02/02/2020	360
06/01/2020	60	03/02/2020	600

07/01/2020	90	05/02/2020	990
08/01/2020	180	06/02/2020	660
13/01/2020	120	09/02/2020	880
14/01/2020	120	10/02/2020	600
15/01/2020	90	11/02/2020	180
16/01/2020	90	12/02/2020	190
19/01/2020	270	13/02/2020	150
20/01/2020	270	16/02/2020	90
21/01/2020	270	17/02/2020	660
22/01/2020	120	18/02/2020	450
23/01/2020	60	19/02/2020	60
26/01/2020	90	20/02/2020	30
27/01/2020	90	23/02/2020	120
28/01/2020	210	24/02/2020	210

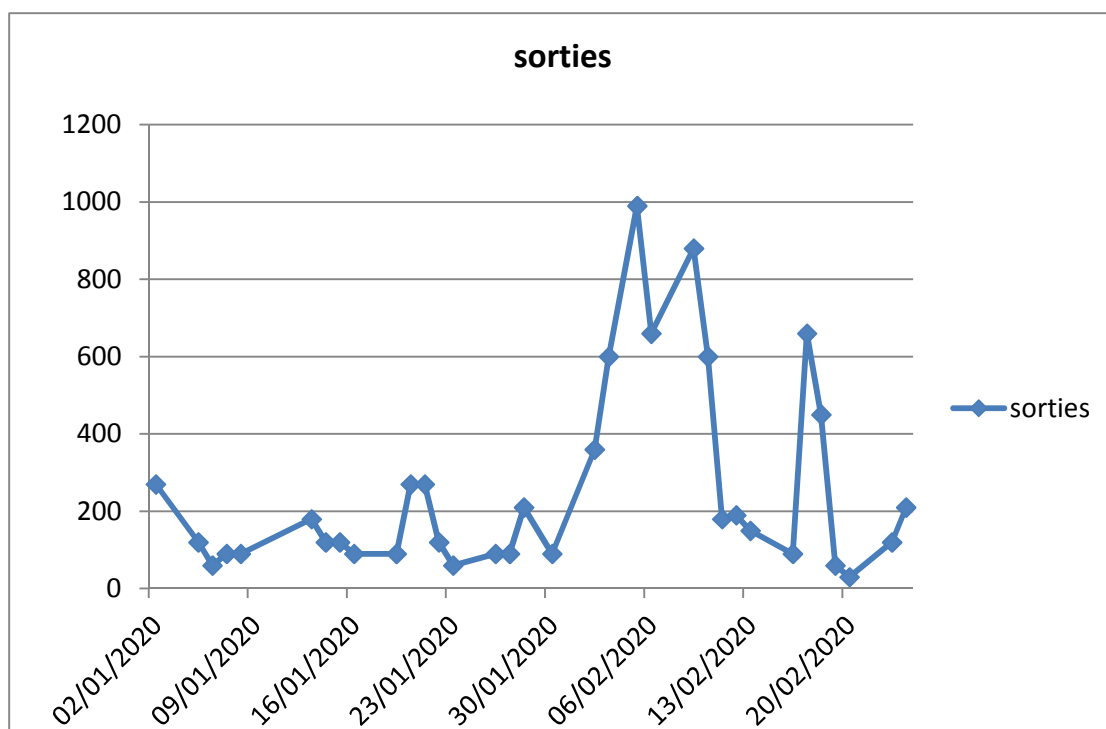
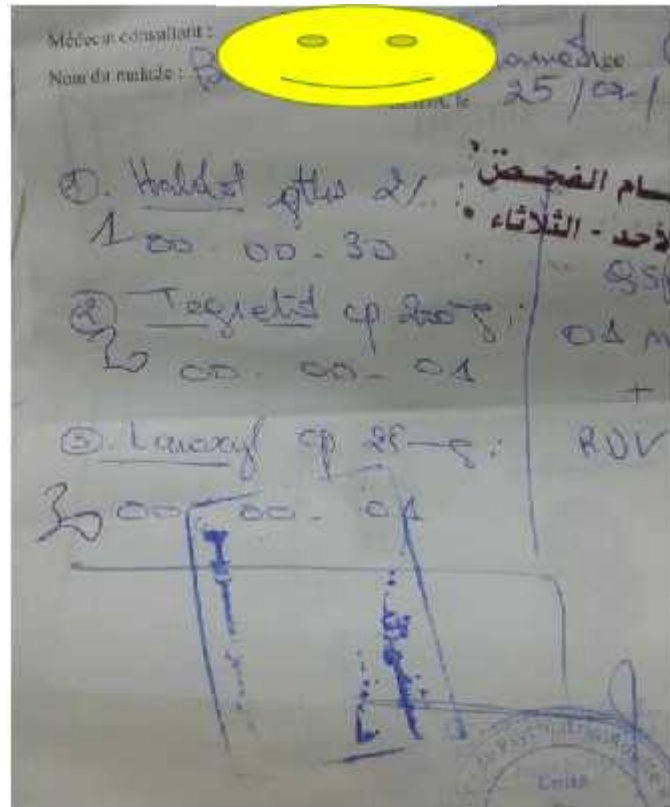


Figure 24 : la quantité de clomipramine Cp 25 mg consommée dans 4 mois

Commentaire: la quantité de Clomipramine Cp 25 mg distribué varie entre 30 comprimés comme minimum et 990 comprimé comme maximum.


Des exemples de type ordonnance distribué au niveau du centre de distribution :



WILAYA DE BLIDA
HÔPITAL PSYCHIATRIQUE
FRANTZ-FANON - BLIDA

ORDONNANCE
N° 026541

Médecin consultant: Dr. NEDJAR Abdelhak
Spécialité: Psychiatrie

Nom du malade:  Age: 29
BLIDA, le 03/02/2012

1) Deprolino 1g/1g
2) 00 10
3) Laquetil 100mg
00 00 30

2 Mois

RVP 03.03.2012


Dr. NEDJAR Abdelhak
Résident en Psychiatrie

WILAYA DE BLIDA
HÔPITAL PSYCHIATRIQUE
FRANTZ-FANON - BLIDA

ORDONNANCE
Dr. GHERSI R.
N° 00

Médecin consultant: Toxicomanie
Résident en Psychiatrie

Nom du malade: Baizid Bahua Age: 29
BLIDA, le 25/02

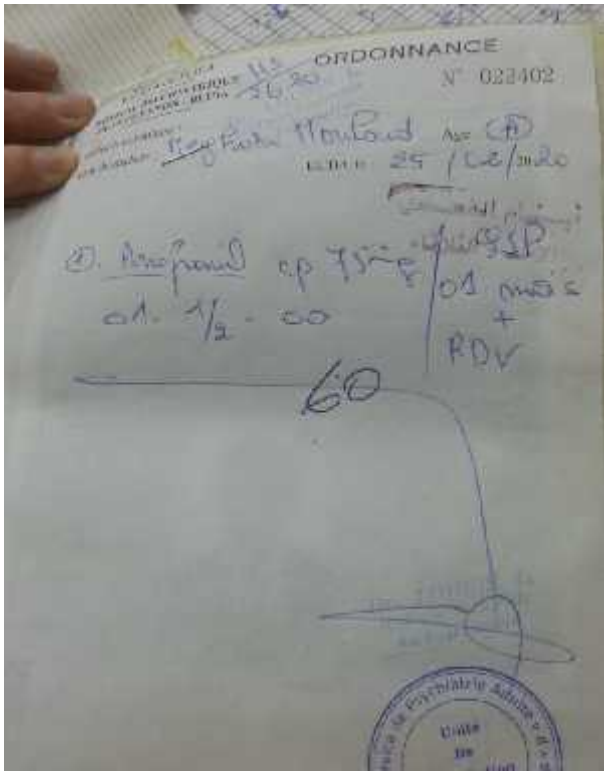


01-00-00
- Lanoxyl 1g/1g
01-00-01
Lanoxyl 1g/1g
00-00-01

180

Opposé
RVP 26/02/12
Dr. GHERSI R.

مصنعة الطب النفسي
للأمراض العقلية - البلدية
بهرانة



4.4 /Conclusion :

Les antidépresseurs sont utilisés essentiellement pour la dépression et pour l'anxiété en prescription médicamenteuse en ambulatoire pour des consultations externes et hospitalisés.

Les antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline, clomipramine sont les plus utilisés à cause de leurs prix acceptables alors que les ISRS : Fluoxétine, Paroxétine, Escitalopram sont très chers ce qui limite leur utilisation malgré qu'ils sont la classe préférée puisqu'ils ont moins d'effets indésirables.

La Venlafaxine c'est une molécule de dernier choix en raison du risque suicidaire associé à cette molécule.

Pour les services c'est le centre de distribution qui utilise la grande quantité des antidépresseurs en raison de la majoration des consultations externes par rapport à celles hospitalisées.

5/Nombre de lits au niveau des services de psychiatrie 03/03/2020 :

Tableau 20: nombre de lits au niveau des services de psychiatrie

departement	Nombre De lit	services	résidents	HOMME			FEMMES		
				ENTREES	SORTIES	TOTAL	ENTREES	SORTIES	TOTAL
A	62	MAOZI							
	40	BENNAÏR	30				0	0	30
MEDECINE LEGALES	65	ASLAH	28	0	1	87			
	40	IBN KHATIB	30	1	0	31			
	88	ALIBENABES	70	0	0	40			
	30	ALLAMI	29				0	0	29
	65	FAKIR	64	0	0	64			
B	90	ABDNEBI	35	0	0	35			
	55	ABOUKACEM	32				0	0	32
C	60	KIBICH	30	0	0	30			
	131	IBN BADIO F	53	0	0	53			
		IBN BADIO M	32				0	0	32
D	35	ERRAZI	35	0	0	35			
	35	IBN SINA	35	2	3	34			
	132	IBNDJEZZAR	83	0	0	83			
	60	BENMAHMOUD	44	0	0	44			
TOXICOMANIE	40	HOMME	17	0	5	12			
		FEMME	6				0	0	6
TOTAL	677		683	3	9	548	0	0	129
SERVICE IBN AMRAN ENFANTS 26		MASCULIN	FEMMIN	T					
		32	9	41					

6/La pharmacovigilance

- Définition :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments commercialisés. Elle englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'information sur les médicaments, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise.

- Centre de La pharmacovigilance :



Figure 25 : Centre de la pharmacovigilance

- La fiche jaune de la pharmacovigilance

Cette fiche est utilisée pour :

- mettre en première ligne le médicament que vous suspectez être responsable de réaction(s) indésirable(s)
- mettre sur le tableau tous les médicaments qui ont été pris durant les 3 derniers mois (même à titre d'automédication)

- remplir la fiche jaune en y mettant le maximum d'informations et l'envoyer même si certains détails sont manquants.



Date de déclaration *

Cliquez pour choisir une date

Informations malade

Nom * 3 premières lettres.

Age du malade *

Age du malade

Taille Taille

Poids Poids

Sexe

Masculin

Feminin

Description de la réaction indésirable

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques)

↑

Figure 26 : fiche jaune de la pharmacovigilance

**Description de la réaction
(nature, localisation, gravité,
caractéristiques)**

Date d'apparition *

Date d'apparition

Durée

Durée

Médicament 1 Médicament 2

**Médicament en DCI (mettre nom de
marque) 1 ***

N° lot *







Figure 27 : fiche jaune de la pharmacovigilance

N° lot *

Vole d'administration

Posologie *

Date d'administration (debut) *

Date d'administration (fin) *

Raison d'emploi (Indication) *




Figure 28 : fiche jaune de la pharmacovigilance

Raison d'emploi (Indication) *

* : Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction.

Traitement de la réaction indésirable

Nature du traitement *

Médicamenteux *

Non médicamenteux *

Descriptif du traitement *








Figure 29 : fiche jaune de la pharmacovigilance

Descriptif du traitement*

Evolution* Disparition*
 En cours* Inconnue*
 Décès*

Séquelles Oui Non

Histoire de la maladie ou commentaires

Les facteurs de risques



Figure 30 : fiche jaune de la pharmacovigilance

Les facteurs de risques associés (insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Identité du rapporteur

Nom *

Prénom

Tél/Fax *



Figure 31 : fiche jaune de la pharmacovigilance

Tél/Fax *

Adresse

E-mail

Type d'exercice

Adresse postale

Envoyer




Figure 32 : fiche jaune de la pharmacovigilance

Conclusion

La dépression est une pathologie fréquente et potentiellement chronique. Le traitement des formes modérées et sévères repose sur les antidépresseurs. Cependant, le taux d'échec est important, 70% après une première ligne de traitement et 30% après plusieurs lignes. Il se pose également le problème des effets indésirables aux traitements. Afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance des médicaments, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique a été développé. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique (tolérance et efficacité).

Les antidépresseurs (AD) sont couramment prescrits en soins primaires et sont principalement indiqués pour la dépression. Selon la littérature, ils sont maintenant plus fréquemment prescrits pour des problèmes de santé autres que psychiatriques. En raison de leurs nombreuses indications dans un large éventail de domaines médicaux, l'évaluation de la pertinence de la prescription AD semble être un défi pour les médecins généralistes. Le but de notre étude est de réaliser une enquête sur les antidépresseurs prescrits au niveau de l'hôpital Franz Fanon.

Références bibliographiques

- [1]: site d'internet wikipedia.org, consulté le 04/01/2019.
- [2]: livre de C.Arbusio/ J.C.Arbusse-Bastide : psychologie clinique : débats et enjeux. La psychologie clinique en dialogue 2002-page 146.
- [3]: Barlow; *Abnormal psychology: An integrative approach (5th ed) Belmont, CA, Etats-Unis, Thomson Wordsworth 2005 pages 248-249.*
- [4]: Prise en charge d'un élément dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Service des recommandations et références professionnelles. Argumentaire. ANAES. 2002 ; 85p.
- [5]: <https://www.etat-depressif.com/depression/histoire-epidemiologie/> consulté le 13/05/2019
- [6]: Eisinger P. Syndrome dépressif. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 7-0080, 2008.
- [7]: Goodwin FK, Jamison KR. *The manic-depressive illness*. New York: O.U. Press; 1990(938p).
- [8]: Stahl S et al. Psychopharmacologie essentielle : 2ème édition. Médecine-Sciences Publications. 2010 ; 453-666.
- [9]: Varache-Lembège M. La dépression au XXIème siècle. Bull. SoC, Pharm. Bordeaux. 2007;131-148.
- [10]: Vinet J. Implication des calcium/calmoduline-dépendante kinases et du facteur neurotrophique BDNF dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Thèse de doctorat en neurologie. 2005. Disponible sur <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22416/22416.html>. Consulté le 23/01/19.
- [11]: Duval F. Endocrinologie et psychiatrie. Encycl Méd Chir. 2003 ; 28 p.
- [12]: Antidépresseurs et neuroplasticité: le rôle du glutamate. Disponible sur : http://www.neuroplasticite.com/therapeutiques/therapeutiques_medicamenteuses/roleglutamate.htm. Consulté le 23/01/19.
- [13]: Goudemand M. Les états dépressifs. Éd. Lavoisier Médecine-Sciences Publications. 2010 ; 578 p.
- [14]: Siegfried Peretti C. Comprendre et soigner la dépression. Elsevier Masson, Coll. Médecine et psychothérapie. 2013 ; 248p.
- [15]: Gorwood P. Dépressions sévères : gènes et environnement. Encéphale. 2009; 35 (7):306-309.
- [16]: Beck AT et al. Cognitive therapy of depression. Guilford Press. 1979 ; 425p.
- [17]: Bordet R. Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter : l'exemple de l'escitalopram. L'encéphale. 2008 ; 34 (3) : 105-110.
- [18]: Patients traités par antidépresseur. Revue Prescrire. 2008 ; 290 : 164-73.
- [19]: thérapeutique pour le pharmacien psychiatrie De Jean-Michel Pinoit, François Gimenez, Jean-Paul Belon page 3.
- [20]: FERRERI F, AGBOKOU C, NUSS P, PERETTI CS Clinique des états dépressifs, EMC-Psychiatrie, Paris, Elsevier-Masson, 2006, 37-110-A-10.
- [21]: www.who.int (consulté le 7 février 2019).
- [22]: Sadock, Kaplan et Alcott Sadock 2003, p. 288.
- [23]: Manuel de psychiatrie (3e édition) 2017 p294, 295.
- [24]: Manuel de psychiatrie (3e édition) 2017 p294, 295

- [25]: Article-Dr Jesus Cardenas-Directeur médical de Doctissimo octobre 2017.
- [26]: Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Synthèse des recommandations professionnelles et service d'évaluation médicoéconomique et santé publique. HAS. 2007 ; 110p.
- [27]: Article "Troubles dépressifs : Symptômes, diagnostic et évolution", site de l'Assurance Maladie .Consulté le 28 février 2019.
- [28]: guide- la dépression : en savoir plus pour en sortir page12- INPES – 2007.
- [29]: Rapport Itinéraire des déprimés, janvier 2001- page24.
- [30]: Murphy JM, Burke JD, Jr., Monson RR, Horton NJ, Laird NM, Lesage A, et al. Mortality associated with depression: a forty-year perspective from the Stirling County Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008 Aug; 43(8):594-601.
- [31]: Amaddeo F, Bisoffi G, Bonizzato P, Micciolo R, Tansella M. Mortality among patients with psychiatric illness. A ten-year case register study in an area with a community-based system of care. *Br J Psychiatry* 1995 Jun; 166(6):783-8.
- [32]: Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, Post EP, Ten HT, Bruce ML. Depression, cardiovascular disease, diabetes, and two-year mortality among older, primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Sep; 13(9):748-55.
- [33]: Greden JF. Recurrent depression. Its overwhelming burden. *Treatment of Recurrent Depression*. 1 ed. Washington: The American Psychiatric Publishing; 2001. p. 1-18.
- [34]: Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 7:54-61.
- [35]: Thase ME. Long-term treatments of recurrent depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1992 Sep; 53 Suppl: 32-44.
- [36]: Roose SP, Devanand D, Suthers K. Depression: treating the patient with comorbid cardiac disease. *Geriatrics* 1999 Feb; 54(2):20-6, 29.
- [37]: Dickens C, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med* 2008 May; 70(4):450-5.
- [38]: Martens EJ, de JP. Developing depression after a myocardial infarction increases risk of cardiac mortality but pre-existing depression does not. *Evid Based Ment Health* 2009 Feb; 12(1):8.
- [39]: Parakh K, Thombs BD, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Effect of depression on late (8 years) mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008 Mar 1; 101(5):602-6.
- [40]: Keller MB. Depression: a long-term illness. *Br J Psychiatry Suppl* 1994 Dec ;(26):9-15.
- [41]: Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001

Jun; 24(6):1069-78.

[42]: de GM, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001 Jul; 63(4):619-30.

[43]: Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Moller HJ, et al. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr; 61(4):268-75.

[44]: Andrea H, Bultmann U, van Amelsvoort LG, Kant Y. The incidence of anxiety and depression among employees--the role of psychosocial work characteristics. *Depress Anxiety* 2009; 26(11):1040-8.

[45]: Simon GE, Ludman EJ, Unutzer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008 Sep; 10(6):718-25.

[46]: Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006 Sep; 163(9):1561-8.

[47]: Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24; 349(9064):1498-504.

[48]: Greenberg PE, Birnbaum HG, Kessler RC, Morgan M, Stang P. Impact of illness and its treatment on workplace costs: regulatory and measurement issues. *J Occup Environ Med* 2001 Jan; 43(1):56-63.

[49]: Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003 Dec; 64(12):1465-75.

[50]: Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006 Jun;9(2):87-98.

[51]: World Health Organisation. Mental Health Atlas. http://www.who.int/mental_health/evidence/mhatlas05/en/ 2005

[52]: Driessen E, Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am* 2010 Sep;33(3):537-55.

[53]: Prise en charge d'un élément dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Service des recommandations et références professionnelles. Argumentaire. ANAES. 2002 ; 85p.

[54]: Dépression. Vidal recos. Consulté le 02/03/2019 sur e-Vidal. https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/

- [55]:** Álamo C, López-Muñoz F, Armada MJ. Agomelatina: un nuevo enfoque farmacológico en el tratamiento de la depresión con traducción clínica. *Psiquiatr Biol.* 2008; 15:125–39.
 Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Agomelatine: a neuroprotective agent with clinical utility beyond depression and anxiety. In: Srinivasan V, Gobbi G, Shillcutt SD, Suzen S, editors. *Melatonin: therapeutic value and neuroprotection.* Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2014. p. 309–24.&
- [56]:** Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology.* 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 207-30.
- [57]:** Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 170-5.
- [58]:** Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 142-56.
- [59]:** Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 127-35.
- [60]:** Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety* 1996; 4: 257-67.
- [61]:** Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 712-21.
- [62]:** Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 390-4.
- [63]:** Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (atih), CIM-10FR, version 2014, 884 p. (lire en ligne [archive]), p711 code T43.
- [64]:** Koupernik, C., H. Lôo, and E. Zarifian, *Précis de psychiatrie.* Flammarion médecine sciences ed. 1982.
- [65]:** Lôo, P. and H. Lôo, *La Dépression.* PUF ed, ed. Q. sais-je? 1991. 127.
- [66]:** Anseau M, Pitchot W. -Revue des antidépresseurs. In : JD Guelfi, F Rouillon. *Manuel de Psychiatrie,* Eds Masson, 2007, 504-515.
- [67]:** Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H. -Troubles affectifs. In: M Dierick, M Anseau, H D'Haenen, J Peuskens, P Linkowski. *Manuel de Psychopharmacologie.* Gent, Academia Press, 2003, 169-229.

- [68]:** Sala M, Coppa F, Cappucciati C, et al.- Antidepressants : their effects on cardiac channels, QT prolongation and torsade de pointes. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, 7, 256-263.
- [69]:** Debrun A, Pitchot W. -Impact des antidépresseurs au niveau pondéral. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2009, 109, 5-11.
- [70]:** Flockhart DA, « Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update », *J Clin Psychiatry*, vol. 73, no Suppl 1, 2012, p. 17-24
- [71]:** Cyrielle KONNE-thèse-la dépression: physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif-novembre 2012-p57.
- [72]:** CPS Monographie Sélégiline.
- [73]:** Nick Medford, « Understanding and treating depersonalization disorder » [archive], *Advances in Psychiatric Treatment* (2005) (consulté le 15 mars 2020).
- [74]:** Cyrielle KONNE-thèse-la dépression : physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif-Novembre 2012-p66-67.
- [75]:** Dominique Milea-thèse-Usage et mésusage dans la prescription des antidépresseurs : l'apport des bases de données. *Médecine humaine et pathologie*. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français.-p31.
- [76]:** MONTILLOT Isaline : THESE : Les antidépresseurs et leurs associations aux anxiolytiques : évaluation du rapport bénéfice/risque-Mars 2016-p26/27/28/29/30.
- [77]:** https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antidépresseur_tétracyclique&oldid=146104362 »consulté le 19 mars 2019.
- [78]:** Boland R, Keller MB. Treatment of depression. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 847-64.
- [79]:** Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. 3 - Bases pharmacologiques de l'utilisation des psychotropes. In: Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J, éditeurs. *Prescrire les psychotropes (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 13 23. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294741760000039>
- [80]:** Eusuf DV, Thomas E. Pharmacokinetic variation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Févr 2019; 20(2):126 9
- [81]:** Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. 1st ed. Cambridge: CambridgeUniversity Press; 2000.
- [82]:** Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders.IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 38S-58S.

- [83]:** Preskorn SH, Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 90-8.
- [84]:** Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* Janv 2000; 85(1):11 28.
- [85]:** Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Work Group on depressive disorder American Psychiatric Association (APA). 2010; 152.
- [86]:** Estingoy P, Mersni M, Houidi AB. De l'intérêt du profilage cytochromique en psychiatrie: à propos de trois situations cliniques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 1 sept 2014;172(7):558 62.
- [87]:** Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. 3 - Bases pharmacologiques de l'utilisation des psychotropes. In: Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J, éditeurs. *Prescrire les psychotropes (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 13 23. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97822947417> Costentin PJ. Approche pharmacologique de nouveaux médicaments psychiatriques. : 20.
- [88]:** Costentin J. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. *L'Encéphale.* 1 févr 2009;35(1):66 72.
- [89]:** Bordet R. Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter : l'exemple de l'Escitalopram. *L'Encéphale.* déc 2007;33:127 33.
- [90]:** Duval F. Les antidépresseurs- actualités dans les psychotropes [Internet]. Disponible sur:https://www.chrouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2018_05_CHR_AD.pdf
- [91]:** Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig.* déc 2010;7(4):231 5. Fatou CISSE | Thèse d'exercice | Université de Limoges 131 Licence CC BY-NC-ND 3.0
- [92]:** Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin.* Janv 2011; 32(1):3 11.
- [93]:** Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 28 mars 2002; 34 (1):13 25.
- [94]:** Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000; 12 Suppl 1:2 19.
- [95]:** De Battista C, Sofuoglu M, Schatzberg AF. Serotonergic synergism: the risks and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 341-7.

- [96]: Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 222-5.
- [97]: Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 338-43.
- [98]: Eiber R, Escande M. Associations et interactions: les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. *Encéphale* 1999; 25: 584-9.
- [99]: Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affect Disord* 1998; 49: 19-26.
- [100]: Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with anti-anxiety/sleep medications. *Clin Ther* 1995; 17: 786-90.
- [101]: Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 45-7.
- [102]: Hardwicke C, Holt L, James R, Smith AJ. Trends in self-poisoning with drugs in Newcastle, New South Wales, 1980-1982. *Med J Aust* 1986; 144: 453-4.
- [103]: Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001; 65: 173-7.
- [104]: Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001026.
- [105]: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; septembre 2001. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".
- [106]: Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 22:16-23.
- [107]: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Médicaments antidépresseurs. Recommandations et références médicales. *Concours Méd* 1996; 42 Suppl: 1-15.
- [108]: Miller MD, Pollock BG, Rifai AH, Paradis CF, Perel JM, George C, Stack JA, Reynolds CF, 3rd. Longitudinal analysis of nortriptyline side effects in elderly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 226-30.
- [109]: Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, Clare A, Nutt D. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 47-53.

- [110]: Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.
- [111]: Mulrow CD, Williams JW, Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, Cornell J, Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108: 54-64.
- [112]: Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120-7.
- [113]: Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998; 50: 225-33.
- [114]: Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 978-82.
- [115]: Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004; 329: 809-10.
- [116]: Isacson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996; 41: 1-8.
- [117]: Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310: 215-8.
- [118]: Beasley CM, Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-92.
- [119]: Hirschfeld RM. Suicide and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 325-6.
- [120]: Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 610-7.
- [121]: Bruce ML, Ten HTR, Reynolds CF, 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1081-91.
- [122]: Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-7.
- [123]: Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: metaanalysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *Bmj* 2005; 330: 385.

- [124]: Rothschild AJ, Locke CA. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 491-3.
- [125]: Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1027-33.
- [126]: Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
- [127]: Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-2.
- [128]: Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self-harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:389-93.
- [129]: Donovan S, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C, Waters K, Gardner D, Faulding J, Madeley R. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 551-6.
- [130]: Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 742-9.
- [131]: Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
- [132]: Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6: 79-90.
- [133]: Ridout F, Hindmarch I. Effects of Tianeptine and Mianserin on car driving skills. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 356-61.
- [134]: Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-50.
- [135]: Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: asystematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
- [136]: Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-6.
- [137]: Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No: 1-104.

- [138]: Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
- [139]: Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 902-7.
- [140]: Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539-44.
- [141]: Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-11.
- [142]: Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-8.
- [143]: Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38: S57-61.
- [144]: Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-90.
- [145]: Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 197-201.
- [146]: Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-5.
- [147]: Hirschfeld RM. Sexual dysfunction in depression: disease- or drug-related? *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1:21-3.
- [148]: Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 22-34.
- [149]: Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-12.
- [150]: Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, De la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
- [151]: Segraves RT. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 4: 48-54.

- [152]:** Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 532-7.
- [153]:** Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin FM. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-9.
- [154]:** Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohlen R. Comparison of Moclobémide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 305-14.
- [155]:** Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 4: 37-45.
- [156]:** Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 253-5.
- [157]:** Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 10-21.
- [158]:** Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva J, Ansseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, Dilling H, de Rizio S. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56:109-18.
- [159]:** Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-66.
- [160]:** Gartlehner. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder. An updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011.
- [161]:** Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665):746-58.
- [162]:** Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306.
- [163]:** Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry* 2005; 65 Suppl 17: 29-33.
- [164]:** Janicak PG, Martis B. Strategies for treatment-resistant depression. *Clin Cornerstone* 1999; 1: 58-71.

- [165]: Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, Tepner RG. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 363-8.
- [166]: Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 757-63.
- [167]: Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403: 50-6.
- [168]: Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1105-17.
- [169]: Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 305-13.
- [170]: Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 291-7.
- [171]: Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001; 24: 183-97.
- [172]: Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-7.
- [173]: Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl7: 11-5.
- [174]: Trenque T, Piednoir D, Frances C, Millart H, Germain ML. Reports of withdrawal syndrome with the use of SSRIs: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11:281-3.
- [175]: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in health care. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979.
- [176]: Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997; 43: 27-39.
- [177]: Dunbar-Jacob J. Contributions to patient adherence: is it time to share the blame? *Health Psychol* 1993; 12: 91-2.
- [178]: Hylan TR, Dunn RL, Tepner RG, Meurgey F. Gaps in antidepressant prescribing in primary care in the United Kingdom. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 235-43.
- [179]: Norell SE. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff in determining medication compliance. *Soc Sci Med [E]* 1981; 15: 57-61.
- [180]: Myers ED, Branthwaite A. Out-patient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry* 1992; 160:83-6.

- [181]:** Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 104-9.
- [182]:** DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
- [183]:** Spadone C. Observance thérapeutique dans les troubles dépressifs récurrents. *Encéphale* 2002; 28: 255-9.
- [184]:** Culpepper L. Early onset of antidepressant action: impact on primary care. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 4:4-6.
- [185]:** Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20:1512-7.
- [186]:** Yildiz A, Pauler DK, Sachs GS. Rates of study completion with single versus split daily dosing of antidepressants: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2004; 78: 157-62.
- [187]:** Maddox J. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol* 1994; 8 Suppl 1: 48-53.
- [188]:** Van Os TW, Van Den Brink RH, Tiemens BG, Jenner JA, Van Der Meer K, Ormel J. Are effects of depression management training for General Practitioners on patient outcomes mediated by improvements in the process of care? *J Affect Disord* 2004; 80: 173-9.
- [189]:** Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13: S69-S75.
- [190]:** Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Paris: ANAES 2002.
- [191]:** Bower P, Rowland N, Mellor C, Heywood P, Godfrey C, Hardy R. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001025.
- [192]:** Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, Simon G, Walker E. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 924-32.
- [193]:** http://www.doctissimo.fr/psychologie/depression/antidepresseur/pas-antidepresseurssansordonnance?fbclid=IwAR2NoD_FIyfhvOl4vK7byUCNETHNdvdadisDd5EKWvfVzDINFpAYB_vNRDGI consulté le: 20/03/2019.
- [194]:** <https://www.brunet.ca/fr/conseils/les-antidepresseurs-comment-en-gerer-les-effetssecondaires.html> consulté le 10/03/2019.

- [195]: Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR et al. "Treatment of patients with substance use disorders, second edition" American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*, 2007 • 164(4 Suppl): 5-123.
- [196]: Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. "Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target" *Am J Psychiatry*, 2013 • 170(1): 23-30.
- [197]: Davis LL, Pilkinton P, Wisniewski SR, Trivedi MH, Gaynes BN, Howland RH, et al. "Effect of concurrent substance use disorder on the effectiveness of single and combination antidepressant medications for the treatment of major depression: an exploratory analysis of a single-blind randomized trial" *Depress Anxiety*, 2012 • 29(2): 111-22.
- [198]: Magidson JF, Wang S, Lejuez CW, Iza M, Blanco C. "Prospective study of substance-induced and independent major depressive disorder among individuals with substance use disorders in a nationally representative sample." *Depress Anxiety*, 2013 • 30(6): 538-45.
- [199]: Laqueille X, Baylé F, Spadone C, Jalfre V, Lôo H. "Treatment of depressive syndromes in detoxified drug addicts: use of methadone" *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 279-82.
- [200]: Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, Cassano P, McGrath PJ, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Rush AJ. "Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort" *Am J Addict*, 2006 • 15(4): 278-85.
- [201]: Leventhal AM, Gelernter J, Oslin D, Anton RF, Farrer LA, Kranzler HR. "Agitated depression in substance dependence" *Drug Alcohol Depend*. 2011;116(1-3): 163-9.
- [202]: article numéro 8-Dépression et toxicomanie de Alain Dervaux et Xavier Laqueille / Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. "Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target" *Am J Psychiatry*, 2013 • 170(1): 23-30.
- [203]: Pani PP, Vacca R, Trogu E, Amato L, Davoli M. "Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence" *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Sep 8 • (9): CD008373. Doi: 10.1002/14651858.CD008373. pub2.
- [204]: O'Brien CP, Charney DS, Lewis L, Cornish JW, Post RM, Woody GE, et al. "Priority actions to improve the care of persons with co-occurring substance abuse and other mental disorders: a call to action" *Biol Psychiatry*, 2004 • 56: 703-13.
- [205]: <https://www.doctissimo.fr/recherche?search%5Bquery%5D=Antidépresseurs+et+alcool+%3A+un+mélange+à+proscrire+consulté+le+18/08/2020>
- [206]: Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. National Institute of Mental Health Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease. *Am J Geriatric Psychiatry* 2002; 10:129-41.

- [207]:** Mulsant BH, Alexopoulos GS and the PROSPECT Study Group. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001; 16:585-92.
- [208]:** Eap CB, Voir ol P, Baumann P, de Mendonça CA. Prescription des antidépresseurs chez la personne âgée : à propos de quelques spécificités des Perspectives en Psychiatrie de la personne âgée : La Dépression Ser di Publisher 2001.
- [209]:** Diagnosis and treatment of Depression in Late Life: The NIH Consensus Development Conference Statment. *Psychopharmacol Bull* 29; 87 - 100. 1993
- [210]:** Ronald A. Remick Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review *CMAJ* 2002; 26:167.
- [211]:** aude.chaboissier@afssaps.sante.fr
- [212]:** Expertise collective Inserm. Troubles mentaux-dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Les éditions Inserm: Paris; 2003.
- [213]:** Maneeton et al. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials; *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 1367-1374.
- [214]:** Hazell et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis; *British Medical Journal* 1995; 310: 897-901.
- [215]:** Hazell et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents; *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2002; Issue 2.
- [216]:** Jick et al. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors; *JAMA* 2004; 292: 338-43.
- [217]:** The use of medication in treating childhood and adolescent depression: information for physicians. American Psychiatric Association (APA) and American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2005. *PhysiciansMedGuide*. Website : ParentsMedGuide.org.
- [218]:** Dépression caractérisée des enfants et adolescents : résultats comparés de 14 antidépresseurs, *VIDAL Actualités*, 10/2016
- [219]:** Manifestations dépressives à l'adolescence : repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours, *Recommandations de la Haute Autorité de Santé*, 2014
- [220]:** La dépression chez l'enfant, *Fondation Pierre Deniker*, 2012
- [221]:** Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1264-9

- [222]: Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28: 137–52.
- [223]: Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128–37.
- [224]: Bérard A, Oraichi D. Development of a surveillance and signal detection system to monitor medication exposure during pregnancy and lactation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: S1-334 (253).
- [225]: US Department of Health and Human Services. Mental health: a report of the surgeon general. Executive summary of 1999.
<http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/pdfs/c4.pdf>.
- [226]: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual report Rome: ICBDMMS, 2003.
- [227]: Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 : 44–8.
- [228]: Ramos E, Oraichi D, Rey E, et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *Br J Obstet Gynecol* 2007; 114: 1055–64.
- [229]: Health Canada. Health Canada endorsed important safety information on Paxil (paroxetine), 2005. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/paxil_3_hpc-cps_f.html
- [230]: VUS Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory Paroxetine of 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>
- [231]: Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354 : 579–87.
- [232]: Bérard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80: 18–27.
- [233]: Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 898–906.
- [234]: VCohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295: 499–507.
- [235]: Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 165–71.

- [236]: Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 826–32.
- [237]: Dominguez RA, Goodnick PJ. Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 778–80.
- [238]: Buist A. Perinatal depression: assessment and management. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 670–3.
- [239]: Beck CT. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction : a meta-analysis. *Nurs Res* 1995; 44: 298–304.
- [240]: Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord* 1997; 43: 225–37.
- [241]: Wisner KL, Perel JM, Foglia JP. Serum clomipramine and metabolite levels in four nursing mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 17–20.
- [242]: Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1132–7.
- [243]: Baum AL, Misri S. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 117–25.
- [244]: Ramos E, St-André M, Rey E, Bérard A. Risk of congenital malformations associated with duration of exposure to antidepressants during the gestational period. *Br J Psychiatry* 2007 (accepté pour publication).
- [245]: Blier P. Pregnancy, depression, antidepressants and breast-feeding. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 226–8.
- [246]: Oberlander TF, Reebye P, Misri S, et al. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 22–9.
- [247]: Rubinow DR. Antidepressant treatment during pregnancy: between Scylla and Charybdis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 954–6.
- [248]: source psychomedia.www.frequencemedicale.com/Vos-Patients-
www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question.
- [249]: [www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2488/23895-](http://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2488/23895-link.springer.com/article/10.1007/BF03007544-fr.news.yahoo.com/douleur-chronique-antidouleurs-)
[link.springer.com/article/10.1007/BF03007544-fr.news.yahoo.com/douleur-chronique-](http://link.springer.com/article/10.1007/BF03007544-fr.news.yahoo.com/douleur-chronique-antidouleurs-)
antidouleurs-www.cochrane.org/fr/CD005454/SYMPT;..
- [250]: www.psychomedia.qc.ca/sante/...prescription-hors-amm.
- [251]: www.psychomedia.qc.ca/antidepresses/2016-01-30/7.

[252]: Dr Frédérique Rodieux Département de pharmacologie pédiatrique Universitäts-Kinderspital beider Basel – UKBB 4056 Basel frederique.rodieux@ukbb.ch.

[253]: Drs Valérie Piguet, Patricia Berney et Marie Besson Pr Jules Desmeules Service de pharmacologie et toxicologie cliniques Département d'anesthésiologie, de pharmacologie et des soins intensifs HUG, 1211 Genève 14 valerie.piguet@hcuge.ch patrica.berney@hcuge.ch marie.besson@hcuge.ch jules.desmeules@hcuge.ch

[254]: Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. Eur J Neurol 2010;17:1010-8. 2 * Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management.

[255]: of neuropathic pain: An overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010; 85:S3-14. 3 Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants.-structured review. Pain Med 2000;1:310-6. 4 ** Eschalièr A, Courteix C. Antidépresseurs et douleur. Rev Med Suisse 2007;3:1581-4. 5 Manchikanti L, Fellows B, Pampati V, et al. Comparison of psychological status of chronic pain patients.

[256]: www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16804.pdf.

[257]: <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2004.05.005>

[258]: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S..

[259]: www.researchgate.net/publication/247261975.

[260]: pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites.

[261]: pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites.

[262]: sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/5052.

[263]: ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/.

[264]: ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/.

[265]: Baum AL, Misri S. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. Harv Rev Psychiatry 1996; 4: 117–25.

[266]: Antagonistes alpha2-adrénergiques en tant qu'antidépresseurs Mirtazapine/miansérine [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/médicaments/par-spécialités/item/antagonistes-alpha2-adrenergiques-en-tant-qu-antidépresseurs-mirtazapinemianserine>.

[267]: Imipraminiques [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/imipraminiques>

[268]: IMAO comme antidépresseurs [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/médicaments/par-spécialités/item/imao-comme-antidépresseurs>

- [269]: Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatrie. 1 oct 2004;1(4):246-54.
- [270]: Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatrie. 1 oct 2004;1(4):246-54.
- [271]: Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte [Internet]. Afssaps; 2006. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf#page=3&zoom=auto,-107,811
- [272]: le Fur G. A propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. [On the proposed mechanism of action of antidepressants.]. L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique. 1980;6(4):303-13.
- [273]: le Fur G. A propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. [On the proposed mechanism of action of antidepressants.]. L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique. 1980;6(4):303-13-
- [274]: Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatrie. 1 oct 2004;1(4):246-54.
- [275]: Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte [Internet]. Afssaps; 2006. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf#page=3&zoom=auto,-107,811
- [276]: Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles M, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 1999;(4). Disponible sur: <https://www-cochranelibrarycom.gate2.inist.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001851/full> Fatou CISSE | Thèse d'exercice | Université de Limoges 133 Licence CC BY-NC-ND 3.0
- [277]: Mulrow CD, Williams JW, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. Am J Med. janv 2000; 108(1):54-64.
- [278]: Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Work Group on depressive disorder American Psychiatric Association (APA). 2010; 152.
- [279]: Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatrie. 1 Oct 2004; 1(4):246-54
- [280]: Garcia-Toro M, Medina E, Galan JL, Gonzalez MA, Maurino J. Treatment patterns in major depressive disorder after an inadequate response to first-line antidepressant treatment. BMC Psychiatry. Sept 2012; 12(1):143.

- [281]:** Sicras-Mainar A, Maurino J, Cordero L, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Assessment of pharmacological strategies for management of major depressive disorder and their costs after an inadequate response to first-line antidepressant treatment in primary care. *Annals of General Psychiatry*. 3 août 2012;11(1):22
- [282]:** Gándara J de la, Agüera L, Rojo JE, Ros S, Pedro JM de. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005; 112(s428):32-5.
- [283]:** Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study. *AJP*. mars 2010;167(3):281-8.
- [284]:** Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(1):66-72.
- [285]:** Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36 : 826–32.

ANNEXES

ANNEXE 1 - MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS INDIQUES DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX*

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimée). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimée).
	Amoxapine Défanyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Amitriptyline Elavil® Laroxyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Maprotiline Ludiomil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Dosulépine Prothiaden®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Doxépine Quitaxon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Trimipramine Surmontil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Imipramine Tofranil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séropam®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour les formes comprimées et solution buvable).
	Escitalopram Seroplex®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). - Traitement du trouble anxiété généralisée.
	Fluoxétine Prozac®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.
	Fluvoxamine Floxyfral®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.
	Paroxétine Deroxat® Divarius®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Troubles obsessionnels compulsifs. - Trouble anxiété sociale (phobie sociale). - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.

ISRS (suite)		- Etat de stress post-traumatique.
	Sertraline Zoloft®	Chez l'adulte : - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire. - Troubles obsessionnels compulsifs. Chez l'enfant de 6 à 17 ans : - Troubles obsessionnels compulsifs.
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ixel®	Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.
	Venlafaxine Effexor®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Remarque : La Venlafaxine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle. - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.
	Venlafaxine Effexor LP®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire. - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois. - Trouble anxiété sociale (phobie sociale).
	Duloxétine Cymbalta® / Xeristar®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
IMAO non sélectif	Iproniazide Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à court délai en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.
IMAO sélectif A	Moclobémide Moclamine®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
« Autres antidépresseurs»	Miansérine Athymil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Mirtazapine Norset®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	Tianeptine Stablon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

ANNEXE 2 - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	1er passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale	1/2 vie d'élimination (h)	Nombre de prises par jour	Précaution Hépatique	Précaution Rénale
Imipraminiques	Clomipramine	PO IM IV	35-65% x 2	2 à 8 h	98%	Oui	Oui	70%	21	1	Oui	Oui
	Amoxapine	PO		2 à 8 h	90%	Oui	Oui	70%	8-30	3	Oui	Oui
	Amitriptyline	PO IM IV	25-50% x 2	2 à 8 h	90%	Oui	Oui	80%	22-40	1	Oui	Oui
	Maprotiline	PO	45-95%	2 à 8 h	90%	Oui	Oui	70%	45	1	Oui	Oui
	Dosulépine	PO		2 à 8 h	90%	Oui	Oui	Oui	30	1	Oui	Oui
	Doxépine	PO IM IV		2 à 8 h	90%	Oui	Non	60%	10	2	Oui	Oui
	Trimipramine	PO	30-50%	2 à 8 h	95%	Oui	Oui	Oui	24	1	Oui	Oui
	Imipramine	PO	25-50%	2 à 8 h	85%	Oui	Oui	80%	9-20	1	Oui	Oui
ISRS	Citalopram	PO IV	80% 100%	2 à 4 h	< 80%	Non	Oui	15%	33	1	Oui	Oui
	Escitalopram	PO	80%	4h	80%	Non	Oui	Majoritaire	30	1	Oui	Oui
	Fluoxétine	PO		6 à 8h	95%	Oui	Oui	60%	4-6j	1	Oui	Oui
	Fluvoxamine	PO	53%	3 à 8 h	80%	Oui	Non	90%	17-22	1 à 3	Oui	Oui
	Paroxétine	PO		2 à 8 h	95%	Oui	Non	70%	24	1	Oui	Oui
	Sertraline	PO		5 à 8 h	98%	Oui	Non	50%	26	1	Oui	Non
IRSN	Milnacipran	PO	85%	2h	13%	Non	Non	90%	8	2	Non	Oui
	Venlafaxine	PO		2 à 4h	30%	Oui	Oui	95%	5	2 à 3	Oui	Oui
	Venlafaxine LP	PO		6h	30%	Oui	Oui	95%	15	1	Oui	Oui
	Duloxétine	PO	32-80%	6 à 10 h	96%	Oui	Non	Oui	8-17	1	Oui	Oui
IMAO	Moclobémide	PO	80%	1 h	50%	Oui	Oui	95%	2-4	2 à 3	Oui	Non
« Autres Antidépresseurs »	Miansérine	PO	30%	2 à 3 h	90%	Non	Non	70%	17	1 à 3	Non	Non
	Mirtazapine	PO	50%	2h	85%	Non	Oui	Oui	20-40	1 à 2	Oui	Oui
	Tianeptine	PO	95%	1h	94%	Oui	Non	95%	2h30m	3	Non	Oui

ANNEXE 3 - ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES

ANTIDEPRESSEURS	ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES
IMAO	
IMAO non sélectif	<p>Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : Citalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline*</p> <p>Antidépresseurs sérotoninergiques mixtes : Clomipramine, Imipramine, Amitriptyline*</p> <p>Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques : Milnacipran, Venlafaxine*</p> <p>Dextrométhorphan</p> <p>Guanéthidine (voie IV)</p> <p>Péthidine, tramadol*</p> <p>Résérpine</p> <p>Sibutramine*</p> <p>Sympathomimétiques alpha : Fénoxazoline, Midodrine, Naphazoline, Oxymétazoline, Phényléphrine, Prednazoline, Syncéphrine, Tétrazoline, Tymazoline (voies orale et locale)</p> <p>Sympathomimétiques indirects : amphétamines et dérivés : anorexigènes, psychostimulants (Méthylphénidate), éphédrine et apparentés (Phénylpropanolamine, Phényléphrine Pseudoéphédrine)</p> <p>Triptans : Almotriptan, Elétriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan</p>
IMAO sélectif	<p>Bupropion</p> <p>Dextrométhorphan*</p> <p>Péthidine, tramadol*</p> <p>Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan</p>
IMIPRAMINIQUES	
Imipraminiques noradrénergiques	Sultopride (neuroleptique Benzamide)
Imipraminiques mixtes	IMAOs non sélectif*
ISRS: INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	IMAO non sélectif (Iproniazide)*
Fluoxétine/Paroxétine	Métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque)
AUTRES	
Tianeptine	IMAO non sélectif (Iproniazide)*

**ANNEXE 4 - MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'UNE ÉLEVATION DE LA CONCENTRATION
PLASMATIQUE EN CAS D'ASSOCIATION AVEC UN ANTIDÉPRESSEUR (D'après Kennedy et al.**

Antidépresseur	Isoenzyme inhibé	Médicaments
Citalopram	1A2, 2D6, 2C19 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Fluoxétine	2D6 2C9	Alprazolam b Amitriptyline b Astémizole a Désipramine b.d Flécaïnide a Haloperidol Midazolam b Nortriptyline b.d Terfénadine a Thioridazine c Timolol c
Norfluoxétine	2D6 3A3/4	Carbamazépine d Cisapride a Diazépam c Doxépine b Imipramine b Labétalol c Métoprolol c Mexiletine a Perphénazine c Phénytoïne d Pindolol c Propafénone a Propranolol c Rispéridone Trazadone b Triazolam b S-warfarine d (active)
Fluvoxamine	1A2 3A3/4	Alprazolam b Amitriptyline c Carbamazépine d Cisapride a Clomipramine c Clozapine c Désipramine c Haloperidol c Imipramine c Midazolam b Théophylline d Triazolam b Warfarine d
Mirtazapine	1A2	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Moclobémide	Aucun	Aucun médicament connu ou supposé à risque
Néfazodone	3A3/4	Alprazolam b Astémizole a Carbamazépine d Cisapride a Midazolam b

Paroxétine	2D6	Amitriptyline b Doxépine b Halopéridol c Métoprolol c Nortriptyline a Propafénone a Thioridazine c	Désipramine b Flécaïnide a Imipramine b Mexiletine a Perphénazine c Propranolol c Timolol c	Labétalol c Pindolol c Trazodone l
Sertraline	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4			
Venlafaxine	2D6 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque		

a: éviter; **b:** réduire la dose; **c:** surveiller les effets; **d:** mesurer les concentrations plasmatiques

ANNEXE 5–FICHEDE RAPPEL DES PRECAUTIONS A PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PARIMAO

I.M.A.O.

Monsieur ou Madame

est traité(e) par

Précautions à prendre durant un traitement par IMAO

ALIMENTS INTERDITS :

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

BOISSONS A EVITER :

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

AVEC PRUDENCE :

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

MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUE:

Sympathomimétiques et amines vasopressives (attention aux gouttes nasales), anesthésiques locaux et généraux (dérivés de la procaine et de la lidocaïne), analgésiques centraux naturels ou de synthèse, hypotenseurs (résérpiniques, bêta-bloquants), amphétamines et anorexigènes, barbituriques. **En règle générale, ne prendre AUCUN AUTRE MEDICAMENT que ceux prescrits. Informez votre médecin traitant (et éventuellement votre dentiste) et montrez-lui cette fiche.**

Résumé

La dépression, pathologie psychiatrique la plus fréquente, constitue un véritable problème de santé publique en raison de sa prévalence élevée dans la population, de son retentissement alarmant sur l'espérance de vie lié au risque suicidaire, des complications associées (troubles anxieux, troubles somatiques, addictions), des conséquences sociales et des coûts engendrés. Cela souligne donc l'importance de la prévention, de la détection et de la prise en charge de cette maladie.

L'objectif de la prescription d'un antidépresseur dans un épisode dépressif modéré ou sévère est la rémission des symptômes dépressifs et la disparition du retentissement sur le fonctionnement social, professionnel ou tout autre domaine important pour le patient.

L'objectif est de :

f - mieux identifier les patients qui requièrent un traitement par antidépresseur.

f - optimiser le bon usage des antidépresseurs dans les troubles dépressifs.

Il est souhaitable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur la dépression et sur les propriétés du traitement antidépresseur. L'information doit porter sur :

f - la manière et le moment de prendre les médicaments,

f - le délai avant l'apparition des effets positifs du traitement,

f - la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique,

f - les effets indésirables les plus fréquents du traitement,

f - les possibilités de contact avec le médecin prescripteur en cas de question ou de problème (aggravation, survenue d'idées suicidaires),

f - la nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.

Après la mise en route du traitement antidépresseur, il est nécessaire de réévaluer le patient:

f - quelques jours après, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire;

f - au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, la tolérance et l'observance et notamment

-dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ; à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.

Avant toute prescription, il faut prendre en compte :

f - les contre-indications et les effets indésirables spécifiques du traitement envisagé ;

f- la comorbidité somatique (troubles cardiovasculaires, gastro-intestinaux, du sommeil, de l'appétit..) et/ou psychiatrique (anxiété, antécédents d'épisode maniaque ou hypomaniaque...); le risque suicidaire.

Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines, ou apparentés.

يشكل الاكتئاب ، وهو أكثر الأمراض النفسية شيوعاً ، مشكلة صحية عامة حقيقية بسبب انتشاره العالي بين السكان ، العمر المتوقع المرتبط بخطر الانتحار ، والمضاعفات المرتبطة به (وتأثيره المزعج على متوسط والاضطرابات الجسدية ، والإدمان) لاجتماعية والتكاليف المتكبدة. ولذلك فإن هذا يؤكد أهمية الوقاية من هذا المرض واكتشافه والتعامل معه.

الهدف من وصف مضاد للاكتئاب في نوبة اكتئاب معتدلة أو شديدة هو تخفيف أعراض الاكتئاب واختفاء التأثير على المجتمع أو المهني أو أي مجال آخر مهم بالنسبة للمريض.

◆ الهدف:

تحديد أفضل للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج مضاد للاكتئاب.

الاستخدام الأمثل لمضادات الاكتئاب في الاضطرابات الاكتئابية.

تثقيف

المرضى من أجل تحسين معرفتهم بالاكتئاب وخصائص العلاج بمضادات الاكتئاب.

يجب أن تتعلق المعلومات بما يلي:

- كيف ومتى يتم تناول الدواء

- الوقت الذي يسبق ظهور الآثار الإيجابية للعلاج

- الحاجة لمواصلة العلاج حتى بعد التحسن السريري

◆ الجانبيه شيوعاً

احتمالات الاتصال بالطبيب المعالج في حالة وجود سؤال أو مشكلة (تفاقم ، حدوث أفكار انتحارية)

طبية لوقف العلاج أو إدخال دواء آخر أثناء العلاج.

بعد بدء العلاج بمضادات الاكتئاب ، من الضروري إعادة تقييم المريض

بعد أيام قليلة ، من أجل تقييم التسامح على المدى القصير وخطر الانتحار

خلال الأسبوعين الأولين لتقييم المسار السريري والتسامح والامتثال وعلى وجه ا

4 أسابيع لتقييم الفعالية

قبل أي وصفة طبية ، من الضروري مراعاة:

- السلبية المحددة للعلاج المتوخى
- جسدية (القلب والأوعية الدموية ، الجهاز الهضمي ، النوم ، الشهية ، إلخ) / أو نفسية (القلق ، تاريخ نوبة هوس أو هوس خفيف ، إلخ)
- لا يوصى بدمج البنزوديازيبينات أو الأدوية ذات الصلة بشكل منهجي مع مضادات الاكتئاب.

Abstract

Depression, the most common psychiatric disorder, is a real public health problem because of its high prevalence in the population, its alarming impact on life expectancy related to suicidal risk, associated complications (anxiety disorders, somatic disorders, and addictions), social consequences and costs. This emphasizes the importance of prevention, detection and management of this disease.

The goal of prescribing an antidepressant in a moderate or severe depressive episode is the remission of depressive symptoms and the disappearance of the impact on social, professional or any other important area for the patient.

The objective is to :

-better identify patients who require antidepressant treatment.

- optimize the proper use of antidepressants in depressive disorders.

It is desirable to educate patients in order to improve their knowledge about depression and the properties of antidepressant therapy. The information should relate to:

-how and when to take the medication,

-the time before the onset of the positive effects of the treatment,

-the need to continue treatment even after clinical improvement,

-the most frequent side effects of the tree.