

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Octobre 2019

Par **Fatou CISSE**

Né(e) le 09/01/1986 à Dakar

Le dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression : état des lieux et protocole de recherche

Thèse dirigée par : M. le Docteur Éric Charles (directeur)
M. le Docteur Benjamin Calvet (co-directeur)

Examineurs :

M. le professeur Jean-Pierre Clément
Mme le Professeur Nathalie Dumoitier
M. le Professeur Philippe Nubukpo
M. le Docteur Éric Charles
M. le Docteur Benjamin Calvet

Président
Juge
Juge
Directeur
Co-directeur

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Octobre 2019

Par **Fatou CISSE**

Né(e) le 09/01/1986 à Dakar

Le dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression : état des lieux et protocole de recherche

Thèse dirigée par : M. le Docteur Éric Charles (directeur)
M. le Docteur Benjamin Calvet (co-directeur)

Examineurs :

M. le professeur Jean-Pierre Clément
Mme le Professeur Nathalie Dumoitier
M. le Professeur Philippe Nubukpo
M. le Docteur Éric Charles
M. le Docteur Benjamin Calvet

Président
Juge
Juge
Directeur
Co-directeur

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE	
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE	
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)	INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	
AUBRY Karine	O.R.L.	
BEDANE Christophe	DERMATO-VENERELOGIE	
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE	
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE	
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	et
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE	
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE	
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE	
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE	
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT	
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE	
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE	

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre NUTRITION

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE	
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE (A compter du 02 mai 2017)	A
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
CROSSE Julien	PEDIATRIE	
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE	
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE	
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE	
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)	
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE	
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE	
EVARD Bruno	REANIMATION	
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
GARDIC Solène	UROLOGIE	
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	
GOUDELIN Marine	REANIMATION	
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	ET
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)	
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES	
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES	
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE	
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE	
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE	

LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE (du 1 ^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)	INFANTILE
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)	
LERAT Justine	O.R.L. (du 1 ^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)	

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

et

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT,

Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, Centre Hospitalier Esquirol de Limoges

Psychiatre des hôpitaux

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Président du jury

Je vous remercie d'avoir d'accepté de présider ce jury de thèse.

Je tiens à saluer votre engagement auprès des étudiants en médecine. Vous perpétuez la transmission des connaissances et veillez à ce que nous ayons une formation de qualité.

A travers vos cours, j'ai découvert une autre approche de la prise en charge de la personne âgée. Vos travaux sur les troubles cognitifs ont permis à de nombreux médecins d'améliorer leur pratique.

Merci d'avoir contribué à nous faire aimer cette discipline qu'est la psychiatrie ou plutôt, la médecine psychique, comme vous aimez le dire. Et oui, la déstigmatisation passe aussi par les mots.

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER,

Professeur des Universités de médecine générale

Médecin libéral

Membre du jury

Merci d'avoir accepté sans hésitation de faire partie du jury de ma thèse.

Vous m'avez beaucoup aidée, conseillée et rassurée, pendant mes années d'internat de médecine générale. Vous étiez là également lorsque j'ai voulu changer d'orientation pour faire de la psychiatrie. C'est donc tout naturellement que j'ai pensé à vous et vous m'avez donné raison en acceptant facilement cette invitation.

Je tenais également à saluer votre engagement et votre dévouement envers la médecine générale.

Monsieur le Professeur Philippe NUBUKPO,

Chef du Pôle Universitaire d'Addictologie en Limousin, Centre Hospitalier Esquirol de Limoges

Psychiatre des hôpitaux

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Membre du jury

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Je tenais également à vous remercier pour les cours des mardis matin. Nous étions sûrs d'acquérir des connaissances dans la bonne humeur. Votre rigueur scientifique m'a marquée.

Monsieur le Docteur Éric CHARLES,

Praticien Hospitalier, Pôle universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée, Centre Hospitalier Esquirol

Psychiatre des hôpitaux

Directeur de thèse

Merci d'abord pour le sujet et de m'avoir guidée dans ce projet.

Ce fut un plaisir d'avoir travaillé avec toi à Widlöcher. Tu étais toujours prêt à partager tes connaissances avec nous. J'ai vu, pour la première fois, la technique de l'injonction paradoxale avec toi. Je restais admirative lorsqu'en entretien tu arrivais à désamorcer des situations compliquées, à cerner de manière précise et juste la problématique des patients. Tu m'as appris à prendre soins des équipes, à les écouter et à les manager. J'ai passé 6 mois, dans le service, mais 6 mois enrichissants et agréables à la fois.

Monsieur le Dr Benjamin CALVET,

*Psychiatre des hôpitaux, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée
(Centre Jean-Marie Léger et Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du Limousin, CH
Esquirol, Limoges)*

Responsable de l'Unité de Recherche et de Neurostimulation (CH Esquirol, Limoges)

Co-directeur de thèse

Que dire, d'abord merci. Merci de m'avoir guidée et soutenue dans ce projet. Merci de m'avoir motivée et rassurée lorsque j'en avais besoin.

Tu es présent à tous les moments importants de notre internat, de « bébé interne » à Jean-Marie Léger à « vieux interne » pour la préparation de la thèse.

Tu es un excellent praticien, un excellent chercheur mais aussi un excellent professeur. Nous avons de la chance d'avoir au sein de l'hôpital un psychiatre aussi doué, humble et généreux.

A tous les chefs avec qui j'ai eu à travailler,

Julie Martin, ma première chef en psychiatrie. Tu as guidé mes premiers pas et même si on ne se voit pas beaucoup, tu es toujours là dans les moments importants.

Guillaume Verger, merci de m'avoir encouragée et poussée à faire de la psychiatrie. Dieurédieuf !

Elodie Audebert, j'ai passé 3 supers mois avec toi, nous avons appris et ri ensemble.

Benjamin Lavigne, l'autre chef qui a marqué mon semestre à Morel.

Isabelle Alamome, merci pour votre bienveillance, j'ai beaucoup appris avec vous.

Ma Sophie Bonnefond, je ne ferai pas de long discours, juste merci tout simplement !!!!! Quelle belle rencontre !

Natacha Darnis, merci pour tes conseils et ton soutien !

Céline Dumont, calme, zen et toujours de bons conseils.

Jean-François Therme, discret mais avec plein de connaissances, toujours prêt à guider les jeunes.

Bertrand Faure qui m'a beaucoup chaperonnée et qui continue à le faire.

Tristan Kretzschmar, merci pour tes conseils.

Danièle Bourlot, merci pour vos conseils.

A tous les autres chefs que j'ai croisés aux urgences et au cours des gardes.

Murielle Girard, pour ses conseils et son aide pour la partie recherche.

A Toutes les équipes, IDE, aides soignants, ASH de :

Jean-Marie Léger, les ex de Denerval, les Moréliens !!!!! Avicennes, les ex Bellevue !!!!!!!

La dream team des urgences, je vous aime !!!!!!! Patricia, Catherine, Marie-Christine, Anne-Laure, Marianne, Nelly, mais aussi Guylaine, Sylvie

Widlöcher : ½ Pascal, ½ Stéphanie, Lydie, Franck R, Franck Q, Sylvain, Joël et à tous les autres

La liaison : ½ Pascal, ½ Stéphanie, Marie-Pierre

Aux cadres de santé, Sophie, Nathalie, Arnaud

Aux secrétaires, mais surtout à Mes secrétaires à moi toute seule, Sandrine et Delphine que je sollicite à longueur de journée, je ne sais pas comment je ferais sans vous.

A mes collègues et amis,

A Ma co-interne à moi, ma Tiph, Je t'aime ma chérie !!!!!

A Simon, Merci d'être là pour ma Tiph

A ma Sandra avec qui j'ai partagé de bons moments et j'espère que ça va continuer.

A ma Caro Ceolato, toujours de bonne humeur

A Julie, ma co-interne de Morel

A Guillaume Roffy, « le gendre idéal »

A Monsieur le président Anthony

A tous les autres internes : Victor, Laure, Anne-Laure, Arnaud, Dorine, Anna, Agathe, Valentine, Benjamin L, Bertrand T, Karine, Caroline, Alex, Nadia

A tous ceux que j'ai oublié de nommer mais qui sont dans mon cœur

A ma famille et mes amis,

Mes parents qui nous ont toujours soutenus

Mes frères, Pape et Bouna

Mes belles-sœurs, Kadija et Sophie

Mes neveux et nièces, Gnagna, Mouhamed, je vous aime mes chéris !!!

Mes cousins, cousines et leur petite famille, Ass, Adama (ma jumelle), Marième, Adja, Mouhamed, Ablaye, Bouna, Junior, Khanath, Ousmane, Hassane, Rachid, Fadel

Mes oncles et tantes

Mes grands-parents

Ma belle-famille Gueye et Cavailhes, Gérard (le Boss), Ndéye, Wély, Laura

A Monique, une voisine devenue une amie puis un membre de la famille. Nous te disons merci Mamie Monique, nous t'aimons !!!!!!!

Aux Honora,

Aux Tible,

A Marième, Fatou, Véronique

A Mimi, Mamy

Et enfin à mon Mari, Inès et mon petit Aliou, je vous aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	27
Première partie : Données de la littérature	28
1.1. La dépression et sa prise en charge	28
1.1.1. Epidémiologie.....	28
1.1.2. Aspects cliniques.....	30
1.1.3. Nosographie.....	30
1.1.4. Psychométrie..	35
1.1.5. Les différentes formes de dépression.....	36
1.1.6. Les risques et conséquences de la dépression.....	37
1.1.6.1. Le risque suicidaire	37
1.1.6.2. Les facteurs de risque de résistance et de chronicisation	38
1.1.6.3. Les abus de substances	38
1.1.6.4. Les complications somatiques	39
1.1.6.5. Le retentissement socioprofessionnel	39
1.1.6.6. Les comorbidités psychiatriques et somatiques	39
1.1.7. La prise en charge thérapeutique de la dépression	40
1.1.7.1. Les psychothérapies	40
1.1.7.2. Les traitements non pharmacologiques	41
1.1.7.3. Les traitements potentialisateurs.....	42
1.1.7.4. Les traitements alternatifs	43
1.2. Les traitements antidépresseurs	44
1.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs	47
1.2.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	48
1.2.1.2. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ..	48
1.2.1.3. Les anti- α 2 adrénergiques	48
1.2.1.4. Les Imipraminiques.....	48
1.2.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	49
1.2.1.6. Les autres antidépresseurs.....	49
1.2.2. Pharmacodynamie	49
1.2.2.1. L'hypothèse de la vulnérabilité endogène	50
1.2.2.2. L'hypothèse monoaminergique	51
1.2.2.3. L'hypothèse de la plasticité neuronale	52
1.2.2.4. L'hypothèse du déficit dans la régulation du système de réponse au stress	53
1.2.2.5. L'hypothèse inflammatoire	53
1.2.3. Pharmacocinétique.....	54
1.2.3.1. Absorption	54
1.2.3.2. Distribution.....	55
1.2.3.3. Elimination	55
1.2.4. Métabolisme.....	57
1.2.4.1. Polymorphisme génétique.....	60
1.2.4.2. Variabilité interactionnelle	61
1.2.5. Pharmacocinétiques des différentes classes d'antidépresseurs	61
1.2.5.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	61
1.2.5.2. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	62

1.2.5.3. Les anti- α 2 adrénergiques	62
1.2.5.4. Les imipraminiques	62
1.2.5.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase	63
1.2.6. Prise en charge pharmacologique d'un épisode dépressif caractérisé.....	64
1.2.6.1. Traitement de première ligne	64
1.2.6.2. Choix de la molécule antidépressive	68
1.2.6.3. Conduite à tenir en cas d'échec d'une première ligne de traitement antidépresseur	69
1.2.6.3.1. L'augmentation de la posologie	69
1.2.6.3.2. Le switch	69
1.2.6.3.3. La combinaison d'antidépresseurs	69
1.2.6.3.4. L'ajout d'un traitement potentialisateur	69
1.2.6.4. Les traitements symptomatiques associés	69
1.3. Les différentes recommandations de traitement d'un EDC	70
1.3.1. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017	70
1.3.2. Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE) de 2009 (mises à jour en 2012 et 2013)	72
1.3.2.1. Choix du traitement antidépresseur	72
1.3.2.2. Traitement initial	73
1.3.2.3. Stratégies de prise en charge après échec du traitement initial	74
1.3.2.4. Prévention des rechutes et récurrences	75
1.3.2.5. Arrêt d'un traitement antidépresseur	76
1.3.3. Les recommandations nord-américaines de l'American Psychiatric Association (APA) de 2010.....	77
1.3.3.1. Phase aiguë.....	78
1.3.3.2. Phase de consolidation.....	79
1.3.3.3. Phase d'entretien.....	79
1.3.4. Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2016	80
1.3.4.1. Choix du traitement antidépresseur	80
1.3.4.2. Tests pharmacogénétiques et suivi thérapeutique pharmacologique	82
1.3.5. Conclusion des différentes recommandations	82
1.4. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	84
1.4.1. Profils pharmacologiques	88
1.4.2. STP des antidépresseurs et toxicité	90
1.4.3. Lien entre STP des antidépresseurs et efficacité clinique.....	94
1.4.3.1. De Donatis et ses collaborateurs, 2019	94
1.4.3.2. Stamm et ses collaborateurs, 2014	97
1.4.3.3. Florio et ses collaborateurs, 2017	97
1.4.3.4. Ostad Haji et ses collaborateurs, 2013.....	99
1.4.3.5. Asberg et ses collaborateurs, 1971	99
1.4.3.6. Risch et ses collaborateurs, 1979	101
1.4.4. Conclusion et synthèse de ces différentes études.....	102
Deuxième partie : l'apport de l'utilisation du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression	103
2.1. Contexte, justification scientifique et description générale	103
2.1.1. Hypothèse.....	103
2.1.2. Justification des choix méthodologiques.....	107

2.1.3. Rapport bénéfice-risque	109
2.1.4. Retombées attendues	109
2.2. Objectifs de l'étude	110
2.2.1. Objectif principal.....	110
2.2.2. Objectifs secondaires	110
2.3. Matériel et méthodes	110
2.3.1. Schéma de la recherche.....	110
2.3.2. Méthodes pour la randomisation	110
2.3.3. Population étudiée.....	111
2.3.3.1. Critères d'inclusion.....	111
2.3.3.2. Critères de non inclusion.....	111
2.3.3.3. Modalités de recrutement et nombre de sujets nécessaires.....	112
2.3.4. Traitement(s)/stratégie(s)/procédure(s) de la recherche	113
2.3.4.1. Description.....	113
2.3.4.2. Traitement(s)/stratégie(s)/procédure(s) de la recherche	114
2.3.5. Critères de jugement	114
2.3.5.1. Critère de jugement principal	114
2.3.5.2. Critères de jugement secondaires.....	114
2.3.6. Analyses statistiques.....	115
2.3.7. Déroulement de l'étude	115
2.3.7.1. Calendrier de l'étude.....	115
2.3.7.2. Tableau récapitulatif du suivi des patients.....	116
2.3.7.3. Visite de pré-inclusion.....	116
2.3.7.4. Visite d'inclusion	117
2.3.7.5. Visite/démarches de randomisation	117
2.3.7.6. Visites de suivi	118
2.3.7.7. Fin de la recherche	118
2.3.7.8. Abandon et retrait de consentement	119
2.3.7.9. Règles d'arrêt de la recherche	120
2.3.7.10. Indemnisation éventuelle des patients	121
2.3.8. Collection biologique	121
2.4. Discussion du protocole de recherche	122
2.4.1. Objectif.....	122
2.4.2. Méthodologie.....	123
2.4.3. Outils d'évaluation	123
2.4.4. Faisabilité de l'étude.....	123
2.4.5. Les biais et limites.....	124
2.4.6. Perspectives d'avenir	125
Conclusion	126
Références bibliographiques	127
Annexes	137
Serment d'Hippocrate	167

Table des illustrations

Figure 1 : Rémission symptomatique, d'après Stahl	46
Figure 2 : Réponse clinique, d'après Stahl	46
Figure 3 : Rechute et récurrence, d'après Stahl	47
Figure 4 : Schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression, d'après Bodert, 2008	50
Figure 5 : Chronologie des effets d'un antidépresseur, d'après Stahl	51
Figure 6 : Demi-vie d'élimination d'un médicament après une administration unique	56
Figure 7 : État d'équilibre d'un médicament lors d'une perfusion continue	56
Figure 8 : Neurobiologie de l'état dépressif, d'après Stahl	65
Figure 9 : Mécanisme d'action des ISRS, d'après Stahl	66
Figure 10 : Algorithme de choix de l'antidépresseur de première ligne, CANMAT, 2016	81
Figure 11 : Indications générales pour le TDM des psychotropes, d'après le groupe d'expert AGNP-TDM	86
Figure 12 : Zone thérapeutique ou intervalle thérapeutique de référence pour un médicament ...	86
Figure 13 : Mécanismes moléculaires à l'origine d'une anomalie du métabolisme, d'après Allorge et Lorient, 2004	89
Figure 14 : Concentration sérique de Doxépine + N-doxépine sans ou avec co-médication avec l'acide Valproïque, d'après Unterecker et ses collaborateurs, 2014	93
Figure 15 : Répartition des concentrations sériques de Duloxétine (SCD) dans l'échantillon, d'après De Donatis et ses collaborateurs, 2019	95
Figure 16 : Relation entre concentration sérique de Duloxétine et réponse antidépressive, d'après De Donatis et ses collaborateurs, 2019	96
Figure 17 : Association entre concentration sérique d'Escitalopram (SCE) et réponse antidépressive (AR) au 1 ^{er} et 3 ^{ème} mois, d'après Florio et ses collaborateurs, 2017	98
Figure 18 : Relation entre le taux plasmatique de Nortriptyline et son effet thérapeutique, d'après Asberg et ses collaborateurs, 1971	100
Figure 19 : Variabilité interindividuelle de la relation dose/effet, d'après Lloret-Linares et ses collaborateurs, 2017	104
Figure 20 : Algorithme intégrant la pharmacogénétique et les dosages plasmatiques des médicaments pour le traitement d'un épisode dépressif résistant, d'après Bourla et ses collaborateurs, 2018	106

Table des tableaux

Tableau 1 : Régulation du BDNF dans la dépression, le stress et lors d'un traitement antidépresseur, d'après Yu et Chen, 2011	53
Tableau 2 : Interactions médicamenteuses, Cytochrome P450 et glycoprotéine-P.....	58
Tableau 3: Intervalles thérapeutiques de référence pour les psychotropes et niveaux de recommandation de leur STP, d'après le groupe d'experts AGNP-TDM	87
Tableau 4 : Principaux effets indésirables lors de l'administration d'antidépresseurs monoaminergiques, d'après David et Gourion, 2016	90

Introduction

La dépression est une pathologie psychiatrique fréquente. Elle peut survenir à tous les âges. Les deux sexes sont concernés mais avec une proportion de femmes plus importante. Des retentissements sur le plan social, professionnel, fonctionnel peuvent apparaître et sont source d'**incapacité**. Elle est également un **facteur de risque important de suicide**. La dépression est un véritable **problème de santé publique**.

La prise en charge peut être non pharmacologique et/ou pharmacologique avec l'utilisation **des antidépresseurs**. L'arrivée de ces derniers a été primordiale dans le traitement de la dépression. Cependant, les praticiens sont confrontés à des problèmes **d'efficacité, de tolérance et de résistance** aux antidépresseurs. En effet, leur efficacité n'est que de **30 à 40%** après une première ligne de traitement. Comme toutes substances actives, les antidépresseurs peuvent avoir des effets indésirables plus ou moins tolérables pour le patient et être facteur d'**inobservance**. De plus, certaines personnes peuvent développer une résistance aux antidépresseurs (échec de traitement après utilisation de 2 antidépresseurs à doses adéquates et sur une durée suffisamment longue) nécessitant alors des stratégies de traitements plus spécialisées.

L'effet clinique (efficacité et la toxicité) des médicaments dépend de plusieurs paramètres dont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. Le **profil phénotypique des CYP** qui métabolisent un nombre important de substances endogènes et exogènes, peut être différent d'une personne à une autre et être source d'une variabilité de réponse clinique.

Afin de diminuer le taux d'échec important et d'améliorer la tolérance des antidépresseurs, des stratégies thérapeutiques innovantes sont développées. Parmi ceux-ci, le **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** (STP ou Therapeutic Drug Monitoring, TDM, en anglais) qui consiste à faire un dosage plasmatique d'un médicament et **d'adapter la posologie** en fonction de la concentration trouvée et éventuellement du profil pharmacocinétique : majoration ou baisse de la posologie, choix de la molécule en cas de switch.

Nous disposons, déjà, de données scientifiques sur le **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** (STP) mais malheureusement, elles sont incomplètes comme nous le verrons dans la première partie de ce travail.

Afin d'apporter un complément de données, nous avons mis en place un protocole de recherche pour une étude clinique ultérieure, dans la deuxième partie.

Le but de ce travail est de montrer l'utilité du suivi thérapeutique pharmacologique, fait de manière systématique, dans la prise de décision du traitement antidépresseur, en pratique courante.

Première partie : Données de la littérature

1.1. La dépression et sa prise en charge

La dépression ou épisode dépressif caractérisé (EDC) est une pathologie psychiatrique fréquente et potentiellement chronique. Elle est classée dans les troubles de l'humeur.

Elle est source de détresse individuelle, de troubles fonctionnels et relationnels. La qualité de vie de l'individu en est réduite et le coût économique pour la société important (1).

1.1.1. Epidémiologie

Selon, l'OMS, **300 millions de personnes** à travers le monde souffrent de dépression. En 2020, elle sera l'affection qui entrainera le plus gros coût de santé, après les maladies cardiovasculaire. En 2030, elle sera la principale cause d'incapacité (2).

En France, on estime qu'elle touche **1 personne sur 5** au cours de la vie. Elle est également un facteur de risque important de suicide, **entre 5 et 20% des patients**(selon un rapport de l'académie de médecine de 2014) (3) (4).

Aux USA, la prévalence de la dépression est estimée à **17%** et **30 millions d'américains** pourront être touchés au cours de leur vie (5) (6).

L'identification des facteurs de risque et des facteurs favorisant la survenue de la dépression, de la résistance aux traitements et de la chronicisation est primordiale dans la prise en charge de cette pathologie. Différentes études ont été menées dans ce sens.

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme pouvant influencer la survenue d'une pathologie psychiatrique (7) (8) (9) :

- La situation matrimoniale (en couple ou seul)
- Le niveau de revenu familial
- La classe d'âge (plus ou moins de 60 ans)
- Le niveau d'études (profil favorable pour les universitaires)
- La pratique d'une religion chez les croyants
- L'existence d'une activité professionnelle
- La maltraitance dans l'enfance
- Les personnes exposées à des conflits, des catastrophes naturelles ou des urgences humanitaires
- Les personnes victimes de discriminations et de violations de droits de l'homme
- Les personnes atteintes d'une maladie chronique
- La consommation de substances psycho actives
- L'histoire familiale : environnement et vulnérabilité génétique (parents souffrant de pathologies psychiatriques)

En fonction des études, l'isolement social est plus ou moins inclus dans ces facteurs.

Concernant plus particulièrement la dépression, les facteurs de risque/ favorisants sont les suivants (1) :

- Les antécédents personnels et familiaux de dépression
- Les difficultés psychosociales
- Les affections médicales chroniques (cardio-vasculaires, diabète, neurologiques)
- Les autres pathologies psychiatriques (la schizophrénie, les troubles anxieux)
- Les perturbations hormonales (la dépression du péri-partum)
- Les symptômes physiques inexplicables
- L'anxiété
- L'insomnie
- Les abus de substances

1.1.2. Aspects cliniques

Le diagnostic de dépression est clinique. Les symptômes majeurs sont l'humeur dépressive et la perte d'intérêt (aboulie) et/ou de plaisir (anhédonie). D'autres symptômes et signes variant d'une personne à l'autre complètent le tableau clinique (10) :

- Sentiment de dévalorisation (perte de l'estime de soi, autodépréciation, sentiment d'incapacité, d'inutilité) et de culpabilité
- Ralentissement psychomoteur (bradypsychie, rumination, bradykinésie, hypomimie, bradyphémie, voix monocorde, clinophilie) ou agitation (déambulation, incapacité à s'asseoir) qui est le plus souvent liée à une tension interne
- Idéations suicidaires
- Perturbation du sommeil à type d'insomnie (le plus fréquent) ou hypersomnie
- Fatigue ou perte d'énergie
- Gain ou perte d'appétit ou du poids
- Symptômes cognitifs : trouble de la concentration, trouble de la mémoire, déficit de l'attention
- Autres : baisse de la libido, symptômes digestifs, urinaires, cardiovasculaires, polyalgies

La souffrance engendrée par ces symptômes est cliniquement significative ou il existe une altération du fonctionnement de l'individu.

Ces symptômes ne sont pas dus à une affection médicale non-psychiatrique ou une substance psycho-active.

Le tableau clinique ne répond pas aux critères d'une schizophrénie ou d'un autre trouble délirant persistant.

Le patient n'a pas d'antécédent d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

1.1.3. Nosographie

Deux classifications sont utilisées : La CIM-10 (classification internationale) et le DSM-5 (classification américaine, la plus utilisée en recherche clinique). Il existe peu de différence entre les deux.

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10 (d'après Boyer, 1999, Dépression et santé publique) (11) (12)

A. Critères généraux (obligatoires)

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 (F30) 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 psycho-active (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

1. Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables
3. Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi
2. Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée
3. Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type
4. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
5. Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés)
6. Perturbations du sommeil de n'importe quel type
7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5 (APA. DSM-5, 2015)
(13)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de **2 semaines** et avoir représenté un **changement par rapport à l'état antérieur**; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

1. **Humeur dépressive** présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
2. **Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir** pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
3. **Perte ou gain de poids significatif** (5%) en l'absence de régime, ou **diminution ou augmentation de l'appétit** tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
4. **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
5. **Agitation ou ralentissement psychomoteur** presque tous les jours.
6. **Fatigue ou perte d'énergie** tous les jours.
7. **Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité** excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. **Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision** presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), **idées suicidaires** récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une **détresse 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 d'une affection médicale générale**.

D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizo-affectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à une autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

NB: La réponse normale et attendue en réponse à un événement impliquant une perte significative (ex : deuil, ruine financière, désastre naturel), incluant un sentiment de tristesse, de la rumination, de l'insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, peuvent ressembler à un épisode dépressif. La présence de symptômes tels que sentiment de dévalorisation, des idées suicidaires (autre que vouloir rejoindre un être aimé), un ralentissement psychomoteur et une altération sévère du fonctionnement général suggèrent la présence d'un épisode dépressif majeur en plus de la réponse normale à une perte significative.

Le diagnostic peut être affiné en intégrant d'autres caractéristiques (14) (10) (15) :

- A. **Léger** : les critères seuils sont atteints avec une altération minimale du fonctionnement
- B. **Modéré** : quelques symptômes supplémentaires sont présents (6 ou 7 selon le DSM-5) en plus des critères seuils et une atteinte modérée du fonctionnement
- C. **sévère** : plusieurs symptômes supplémentaires (plus de 7 selon le DSM-5) en plus de ceux nécessaires pour le diagnostic sont présents ainsi qu'une altération nette du fonctionnement
- D. **Avec ou sans caractéristiques psychotiques** (congruents ou non à l'humeur) : délire, hallucinations
- E. **Mélancoliques** : anhédonie et/ ou anesthésie affective + au moins 3 des 6 symptômes suivants :
 - humeur dépressive particulièrement marquée par un sentiment profond d'abattement, de désespoir voire d'incurabilité
 - symptômes plus marqués le matin
 - réveil matinal précoce (au moins deux heures avant l'heure habituelle du réveil)
 - agitation ou ralentissement psychomoteur marqué
 - anorexie ou perte de poids significative
 - culpabilité excessive ou inappropriée

F. **Mixte** : présence d'au moins trois symptômes maniaques/hypomaniaques de manière continue

- élation de l'humeur
- exaltation de l'estime de soi ou des idées de grandeur
- logorrhée, tachypsychie, fuite des idées
- augmentation de l'énergie ou de l'activité
- augmentation des activités à risque
- diminution du besoin de sommeil

G. **anxieuse** : les signes d'anxiété sont au premier plan avec

- sensation de tension interne
- agitation inhabituelle
- difficultés de concentration liée à l'inquiétude
- peur qu'une catastrophe n'arrive
- peur de perdre le contrôle de soi

H. **atypique** : Réactivité de l'humeur + au moins 2 des 4 symptômes suivants augmentation de l'appétit ou prise de poids, hypersomnie, impression de membres en plomb et sensibilité extrême au rejet dans les relations interpersonnelles

I. **catatonique** : syndrome catatonique associé (catalepsie, négativisme)

J. **début en péri-partum**

1.1.4. Psychométrie

On dispose de nombreux échelles psychométriques de dépistage ou d'aide au diagnostic (16) (17) (5). Cependant, en aucun cas, elles ne permettent de poser le diagnostic de dépression. Les plus utilisées sont (15) :

A. **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)** (18) (19). C'est un hétéro-questionnaire. L'échelle HDRS comprend 21 items. Le score total varie de 0 à 54. Les 4 derniers items ne sont pas pris en compte dans ce score.

- 0-7: pas de dépression
- 8-17: dépression légère
- 18-25: dépression modérée
- 26-52: dépression sévère

Pour cette échelle, la réponse est définie comme une baisse de 50% du score initiale, après 4 à 8 semaines de traitement. La rémission est définie quant à elle par un score inférieur à 8.

B. **Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**. C'est un hétéro-questionnaire de 10 items. Le score total varie de 0 à 60 (plus le score est élevé plus la dépression est sévère). Le score seuil de dépression est de 15.

C. **Beck Depression Inventory (BDI-II)**. C'est un auto-questionnaire de 21 items. Le score total varie de 0 à 63.

- de 14 à 19 : Dépression légère
- de 20 à 28 : Dépression modérée
- de 29 à 63 : Dépression sévère

D. **Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS)**. Elle comporte 14 items répartis en sous-échelles dépression et anxiété.

E. **Geriatric Depression Scale (GDS)**. Elle est utilisée en gériatrie. Elle comporte 3 versions à 30, 15 et 4 items. La mini-GDS (GDS-4) est utilisée comme outil de dépistage.

Les échelles HDRS et MADRS servent aussi à évaluer l'efficacité des traitements dans les études cliniques.

1.1.5. Les différentes formes de dépression

Le DSM-5 définit en fonction du contexte d'apparition et de l'évolution d'un (ou des) épisode(s) dépressif(s) caractérisé(s) différents types de troubles dépressifs :

- **Trouble dépressif caractérisé isolé**, présence d'un unique épisode dépressif caractérisé
- **Trouble dépressif caractérisé récurrent**, présence d'au moins 2 épisodes dépressifs caractérisés séparés d'une période sans symptôme d'au moins 2 mois consécutifs
- **Trouble dépressif persistant** (anciennement trouble dysthymique). Il correspond à la présence d'une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, pendant la majorité des jours pendant au moins 2 ans (1 an pour les adolescents)
- **Trouble dysphorique prémenstruel** (uniquement chez la femme). Il correspond à la présence de symptômes dépressifs pouvant être associés à une labilité émotionnelle marquée, une anxiété importante ou des symptômes physiques (tension des seins, douleurs articulaires ou musculaires) au cours de la plupart des cycles menstruels (10).

A ces formes de dépression, on peut y ajouter :

- **Épisode dépressif à caractère saisonnier** : avec un début régulier des épisodes à l'automne ou en hiver et une disparition au printemps. Ils sont marqués par une anergie, une hypersomnie, une hyperphagie avec recherche d'hydrates de carbone au premier plan et gain de poids. Le traitement de choix est la luminothérapie.
- **Épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire** : les caractéristiques cliniques d'une dépression bipolaire sont superposables à celles d'un épisode dépressif unipolaire. Lors de l'évaluation d'un patient souffrant de dépression, une anamnèse détaillée permet d'identifier des épisodes maniaques, hypomaniaques ou mixtes antérieurs, justifiant le diagnostic de trouble bipolaire. Le diagnostic correct est important, puisqu'un traitement antidépresseur en monothérapie d'une dépression bipolaire méconnue est associé à un risque élevé d'induction d'un virage hypomane ou maniaque, ou d'un épisode mixte. Jusqu'à 40% des patients avec un diagnostic de dépression unipolaire vont développer au cours de leur vie un épisode hypomane ou maniaque. En cas de survenue d'un épisode hypomane après introduction d'un antidépresseur, il faut dans tous les cas interrompre rapidement l'antidépresseur. Un épisode dépressif bipolaire devrait être traité par un thymorégulateur (20). La mise en place d'un traitement antidépresseur doit être exceptionnelle et seulement sous couvert d'un thymorégulateur.

1.1.6. Les risques et conséquences de la dépression

1.1.6.1. Le risque suicidaire

En 2014, en France métropolitaine, 8885 décès par suicide ont été enregistrés. En faisant l'hypothèse d'une sous-estimation de 10%, on compterait après correction près de **9773 décès**, soit près de **24 décès par jour**.

Le nombre de décès par suicide est nettement plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Entre 15 et 24 ans, le suicide représente 16,2% du total des décès, soit la **deuxième cause de mortalité** après les accidents de la circulation (21).

40% des suicides en France sont associés, selon les médecins certificateurs, à la présence de **troubles psychiatriques**, en grande majorité dépressifs (35% des suicides) (22).

A côté de ses données épidémiologiques du suicide, les tentatives de suicide sont estimées à 200 000 cas par an et 90 000 nécessiteront une hospitalisation (23).

Le risque de suicide est plus important chez l'adulte jeune et la personne âgée.

L'évaluation du risque suicidaire doit se faire systématiquement chez le patient déprimé. Elle doit être rigoureuse. Questionner le patient sur l'existence d'idées suicidaires n'augmente pas le risque de passage à l'acte (24).

Différents éléments doivent être pris en compte (14) :

- **Les facteurs de risque associés au suicide** : solitude/ isolement, sexe masculin, personne âgée, minorités sexuelles, absence de facteurs protecteurs, perte récente, pathologie psychiatrique sévère en cours, impulsivité, antécédents de tentatives de suicide, antécédents familiaux de suicide, affections médicales chroniques
- **Evaluer les idées et intentions suicidaires** : début, durée, fréquence, intensité de ces idées suicidaires, l'imminence du passage à l'acte, Comportements préparatoires, l'accessibilité des moyens létaux

1.1.6.2. Les facteurs de risque de résistance et de chronicisation

Concernant les facteurs de risque de résistance et de chronicisation dans la dépression, sont retenus (25) (26) (27) (28) (29) :

- Le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (plus de 2)
- L'existence de symptômes résiduels
- Les caractéristiques de l'épisode index (l'âge d'apparition, la durée de l'épisode et du traitement antidépresseur et le délai de réponse clinique)
- Mais également des traits de personnalité névrotiques

1.1.6.3. Les abus de substances (14)

Il est recommandé de rechercher les troubles de l'usage de toxiques (alcool, tabac, cannabis, cocaïne etc.) et les addictions comportementales (jeu pathologique) lors d'une dépression. L'usage d'une substance peut en cacher un autre.

L'outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève (RPBI) de la Haute Autorité de Santé (30) indique : **l'alcool, le tabac et le cannabis** sont les trois substances psychoactives les plus consommées en France. Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève constitue une réponse individuelle à des consommations à risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux.

La HAS définit une consommation à risque de l'alcool comme étant :

- Pour les hommes: une consommation **>3 verres standards/jour**, soit >21 verres standards/semaine
- Pour les femmes: une consommation **>2verres standards/jour**, soit >14 verres standards/semaine
- Une consommation **>4 verres standards par occasion** (soirée, fête, repas).

Des questionnaires permettent de faire le dépistage ou le diagnostic de différents troubles addictifs.

Dans ces recommandations, la HAS propose le questionnaire **FACE** (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien) (cf. annexe) pour l'alcool et le questionnaire **CAST** (Cannabis Abuse Screening Test) pour le cannabis (cf. annexe). Pour le tabac, **la question minimale est utilisée** (Avez-vous déjà fumé ?).

Le **test de Fagerström** peut être utilisé pour évaluer la dépendance au tabac (cf. annexe).

1.1.6.4. Les complications somatiques

Toutes les maladies somatiques chroniques peuvent être associées à des troubles dépressifs. La dépression augmente la morbi-mortalité somatique, et assombrie le pronostic de l'affection somatique (24).

1.1.6.5. Le retentissement socioprofessionnel

Les troubles psychiatriques représentent 30% des coûts liés à l'incapacité due à la maladie, 11% revenant à la seule dépression unipolaire. La prévalence élevée des syndromes dépressifs, leur début précoce et leur cours récurrent, contribuent à rendre compte de leur impact économique.

L'étude prospective, ayant durée une quinzaine d'années, de Judd et ses collaborateurs, a montré que les troubles chroniques ou récurrents de l'humeur ont des répercussions psychosociales considérables et un retentissement particulièrement marqué sur l'activité professionnelle. Le cumul des périodes d'incapacité totale de travail s'élevait en effet à 30% dans le trouble bipolaire de type I, à 21% dans la dépression unipolaire et à 20% dans le trouble bipolaire de type II (31).

1.1.6.6. Les comorbidités psychiatriques et somatiques

Les comorbidités sont fréquentes dans le trouble dépressif caractérisé (10) :

- troubles anxieux (50 à 70%): tels que le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxieux généralisé, le trouble obsessionnel compulsif, la phobie sociale ou le trouble stress post-traumatique
- troubles addictifs (30%): le trouble de l'usage de l'alcool essentiellement et dans une moindre mesure les consommations d'autres substances psychoactives (nicotine, cannabis, cocaïne, etc.)
- trouble schizophrénique: dans le cas d'un épisode dépressif post-psychotique dans les suites d'un épisode de décompensation psychotique aigu
- trouble des conduites alimentaires : anorexie mentale, boulimie
- troubles de la personnalité
- comorbidités non-psychiatriques (pathologies cardio-vasculaires, syndrome métabolique, pathologies endocriniennes, maladies inflammatoires chroniques, pathologies tumorales, maladies neurodégénératives, etc.).

1.1.7. La prise en charge thérapeutique de la dépression

La dépression est une maladie potentiellement chronique du fait de la fréquence des récives. Elle est estimée à 64% à 5 ans, 80% à 10 ans et 85% à 15 ans (32) (2). La prise en charge est de ce fait primordiale.

Le traitement de la dépression repose essentiellement sur les antidépresseurs et différentes psychothérapies. L'une et/ou l'autre méthode seront utilisées en fonction de l'intensité de la dépression.

- Dépression d'intensité légère : une psychothérapie peut être proposée en première intention
- Dépression d'intensité modérée : traitement antidépresseur et/ ou psychothérapie en fonction des recommandations
- Dépression d'intensité sévère : traitement antidépresseur en première intention +/- psychothérapie

1.1.7.1. Les psychothérapies

Les psychothérapies dites structurées sont indiquées en monothérapie pour les épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée et en association au traitement médicamenteux pour les épisodes dépressifs sévères (33).

Une prise en charge psychothérapeutique sera envisagée en cas de : stress psychosocial important, difficultés interpersonnelles, conflits intrapsychiques, persistance de symptômes résiduels ou de rechutes sous antidépresseur.

Les quatre types de psychothérapie les plus décrites dans la dépression sont (15) (33) :

- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) : Leur principal objectif est la modification des pensées et des croyances négatives associées à l'état dépressif. Elles ajoutent souvent une composante comportementale complémentaire consistant en la réactivation de la personne par la participation à des activités gratifiantes et la reprise progressive des activités de la vie quotidienne et productives.
- Les thérapies interpersonnelles (TIP) : Elles sont indiquées chez les personnes dépressives avec des difficultés interpersonnelles. Ce sont des thérapies de courte durée entre 12 à 20 séances.
- Les thérapies systémiques : Elles s'intéressent à l'environnement de l'individu qui peut contribuer à l'apparition et au maintien des symptômes dépressifs.

- Les thérapies d'inspiration psychanalytique : Elles s'intéressent aux causes du mal-être, en analysant les conflits intrapsychiques inconscients.

A celles-là, on peut ajouter : l'hypnose, les thérapies brèves, les thérapies corporelles type relaxation.

1.1.7.2. Les traitements non pharmacologiques :

- A. **L'électroconvulsivothérapie (ECT)** : C'est une technique d'électrostimulation thérapeutique qui consiste à induire de manière répétée des crises épileptiques contrôlées et de bonne qualité (34). Elle se fait sous anesthésie générale. Elle est indiquée lors d'épisodes dépressifs avec des caractéristiques mélancoliques, en situation d'urgence vitale à court terme, en cas de résistance ou de contre-indications aux traitements pharmacologiques. Les ECTs sont efficaces cliniquement et le taux de répondeurs dans le cadre des épisodes dépressifs caractérisés (EDC) est d'environ 80% (35) (36). Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire.
- B. **La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)** : consiste à administrer une série de stimuli magnétiques pulsés au cerveau dans le but de modifier les fonctions cérébrales. La rTMS délivre des impulsions magnétiques au cortex à l'aide d'une bobine stimulante qui est appliquée directement sur la tête. C'est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux. Elle peut être utilisée seule ou en association à un traitement antidépresseur (37) (38).
- C. **La stimulation du nerf vague (VNS)** (38) : La thérapie par stimulation du nerf vague implique une stimulation répétée intermittente du nerf vague gauche avec une petite impulsion électrique d'un neurostimulateur implanté à une sonde bipolaire enroulée autour du nerf au cou (39). Ce n'est pas un traitement aigu de la dépression et il est possible que le bénéfice maximal ne soit pas évident avant 10 à 12 mois après le début du traitement. Il faut donc des mois pour qu'un effet apparaisse quand il se produit.

Malgré l'absence évidente de preuves de grade A de recommandation, cette méthode est conseillée aux psychiatres en traitement adjuvant des patients souffrant de dépression chronique avec échec de plus de 3 antidépresseurs. Ces recommandations sont fondées sur une littérature abondante sur l'innocuité et l'expérience sur l'épilepsie, ainsi que sur des études avec des résultats positifs sur la dépression (études non contrôlées mais avec un grand nombre de patients traités).

- D. **La stimulation cérébrale profonde** (38) (40) (41) : Elle fait référence à des méthodes qui utilisent des électrodes implantées profondément dans le cerveau, sous la dure-mère. Cela implique le placement stéréotaxique de ces électrodes unilatérales ou bilatérales dans des régions cérébrales cibles connectées à un neurostimulateur implanté de manière permanente.
- E. **La lumbinothérapie** : Elle consiste à exposer les yeux à un rayonnement situé dans le spectre du visible, d'une luminosité pouvant aller jusqu'à 10 000 lux (lumière du jour), pendant au moins 30 minutes par jour. Elle est surtout utilisée pour traiter la dépression saisonnière. Si la prise en charge de ce type de trouble saisonnier est, à la base, la même que pour tout autre épisode dépressif (à savoir la psychothérapie pour les formes légères à moyennes, associée à la pharmacothérapie pour les formes moyennes à sévères) la lumbinothérapie est aujourd'hui devenue le traitement de choix pour la dépression saisonnière. Elle a un effet cliniquement significatif chez environ 60% des patients.

Il existe peu de contre-indications et d'effets secondaires à la lumbinothérapie médicale. Lors de troubles rétinien (dystrophie rétinienne ou dégénérescence maculaire), de troubles cutanés (porphyrie ou urticaire solaire) ou lors d'un traitement par un médicament photosensibilisant comme le psoralène, la prudence est néanmoins de mise. En outre, la lumbinothérapie provoque rarement une irritabilité des yeux, des nausées, des céphalées, une insomnie ou une hypomanie chez des patients souffrant de troubles bipolaires.

La lumbinothérapie doit être quotidienne durant la période de persistance habituelle de la dépression saisonnière (20) (42).

1.1.7.3. Les traitements potentialisateurs

Des traitements potentialisateurs de l'effet antidépresseur sont utilisés dans certaines circonstances (un EDC avec des caractéristiques psychotiques, lors d'une rémission partielle sous antidépresseur, en présence de symptômes résiduels, etc.). Les molécules les plus utilisées sont :

- Les antipsychotiques atypiques : Aripiprazole, Quétiapine, Olanzapine, Rispéridone
- Le lithium
- Les hormones thyroïdiennes

1.1.7.4. Les traitements alternatifs (33)

- **La phytothérapie** : généralement bien toléré mais attention aux interactions médicamenteuses
- **L'acupuncture, le Yoga** : se sont montrés efficace dans la réduction des symptômes en association à une prise en charge standard.
- **L'activité sportive** : l'exercice physique régulier d'intensité modérée, environ 30-60 minutes 3 fois par semaine, est bénéfique sur la réduction des symptômes dépressifs et peut aider à combattre la dépression légère à modérée (43). Le sport utilisé comme traitement d'augmentation (Add on) peut être efficace mais ne peut remplacer un traitement antidépresseur (37) (44).

1.2. Les traitements antidépresseurs

Avant la découverte des antidépresseurs, les traitements pharmacologiques de la dépression comprenaient essentiellement des substances sédatives, extrait d'opium sous forme de laudanum de Sydenham[®], barbituriques et chloral . Ceux-ci apaisaient seulement la souffrance dépressive, amélioraient le sommeil, endiguaient les propensions suicidaires et permettaient d'attendre dans des conditions moins pénibles la rémission spontanée de l'accès dépressif. Mais il n'existait pas de traitement spécifique de l'état dépressif.

L'électrochoc, introduit par Cerletti, constitue le premier véritable traitement des troubles de l'humeur tant mélancoliques que maniaques.

Il faut attendre 1957, pour voir la découverte de l'action antidépressive de l'Imipramine (Tofranil[®]) par Roland Kuhn et de l'Iproniazide (Marsilid[®]) par Nathan Kline (1958). Ces molécules constituent les chefs de file des deux premières familles d'antidépresseurs, les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

Puis, d'autres antidépresseurs sont découverts, notamment l'Amitriptyline (Laroxyl[®], Élavil[®]) en 1960 et la Trimipramine (Surmontil[®]) en 1961.

A partir des années 1970, apparaissent les antidépresseurs de seconde génération (les ISRS, les IRSNa, les anti- α_2) avec un meilleur profil de tolérance clinique (45).

En France, en 2010, dans l'enquête du Baromètre santé, la prévalence de la consommation des antidépresseurs était estimée à 6,2% (46).

La mise en place d'un traitement par ISRS, IRSNa ou α_2 antiadrénergique ne nécessite pas de bilan pré-thérapeutique particulier (24). Cependant, il permet d'éliminer les contre-indications et d'identifier les précautions éventuelles (insuffisance rénale, insuffisance hépatique par exemple).

Dans une méta-analyse, Cipriani et ses collaborateurs ont conclu que les 21 antidépresseurs de leur étude étaient plus efficaces qu'un placebo chez les adultes présentant un trouble dépressif majeur, en phase aiguë. Les Odds-ratio étaient compris entre 2,13 (IC 95% [1,89-22,41]) pour l'Amitriptyline et 1,37 (IC 95% [1,16-1,63]) pour la Réboxétine. Concernant l'acceptabilité, seuls l'Agomélatine (OR à 0,84, IC 95% [0,72-0,97]) et la Fluoxétine (OR à 0,88, IC 95% [0,80-0,96]) ont été associés à moins d'abandons que le placebo, alors que la Clomipramine était pire que le placebo (OR à 1,30, IC95% [1,01–1,68]) (47).

Les traitements antidépresseurs peuvent être utilisés dans les différentes phases du traitement de la dépression (la phase d'attaque, de maintien/ consolidation).

- **La phase d'attaque :** Elle vise une rémission complète des symptômes (patient asymptomatique, Figure 1) et non plus une réponse clinique (baisse de 50% des symptômes, Figure 2). L'amélioration symptomatique intervient seulement 2 à 4 semaines après l'introduction d'un médicament antidépresseur. La rémission complète est généralement obtenue au bout de 3 à 6 mois. Les échelles psychométriques de la dépression peuvent être utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement antidépresseur.
- **La phase de maintien :** Elle a pour but de consolider l'état de santé et d'éviter la rechute de l'épisode dépressif. Cette phase dure entre 6 et 9 mois après l'obtention de la rémission complète. Pendant cette période, la posologie de l'antidépresseur doit être identique à celle qui a permis d'avoir la rémission complète.
- **La phase de consolidation :** Elle vise à prévenir la survenue d'une récurrence d'un nouvel épisode dépressif. Elle est indiquée après 2 à 3 épisodes dépressifs. Le traitement est maintenu pendant plusieurs années (20) (33) (37) (48). La durée exacte n'est pas définie.

La poursuite d'un traitement antidépresseur réduit la probabilité de rechute de 70%(IC 95% [62 - 78]; 2p <0,00001) par rapport à l'arrêt du traitement. L'effet du traitement semble persister jusqu'à 36 mois, bien que la plupart des essais durent 12 mois (49).

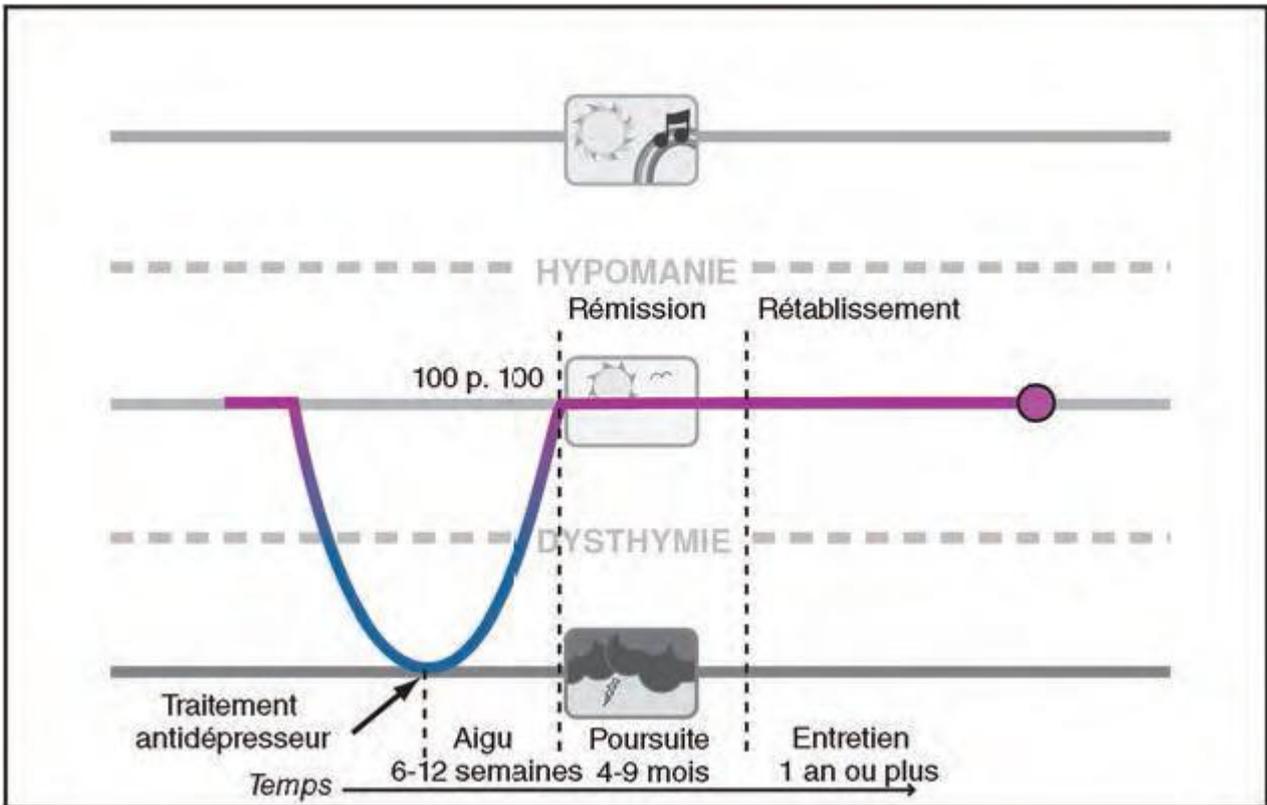


Figure 1 : Rémision symptomatique, d'après Stahl (50)

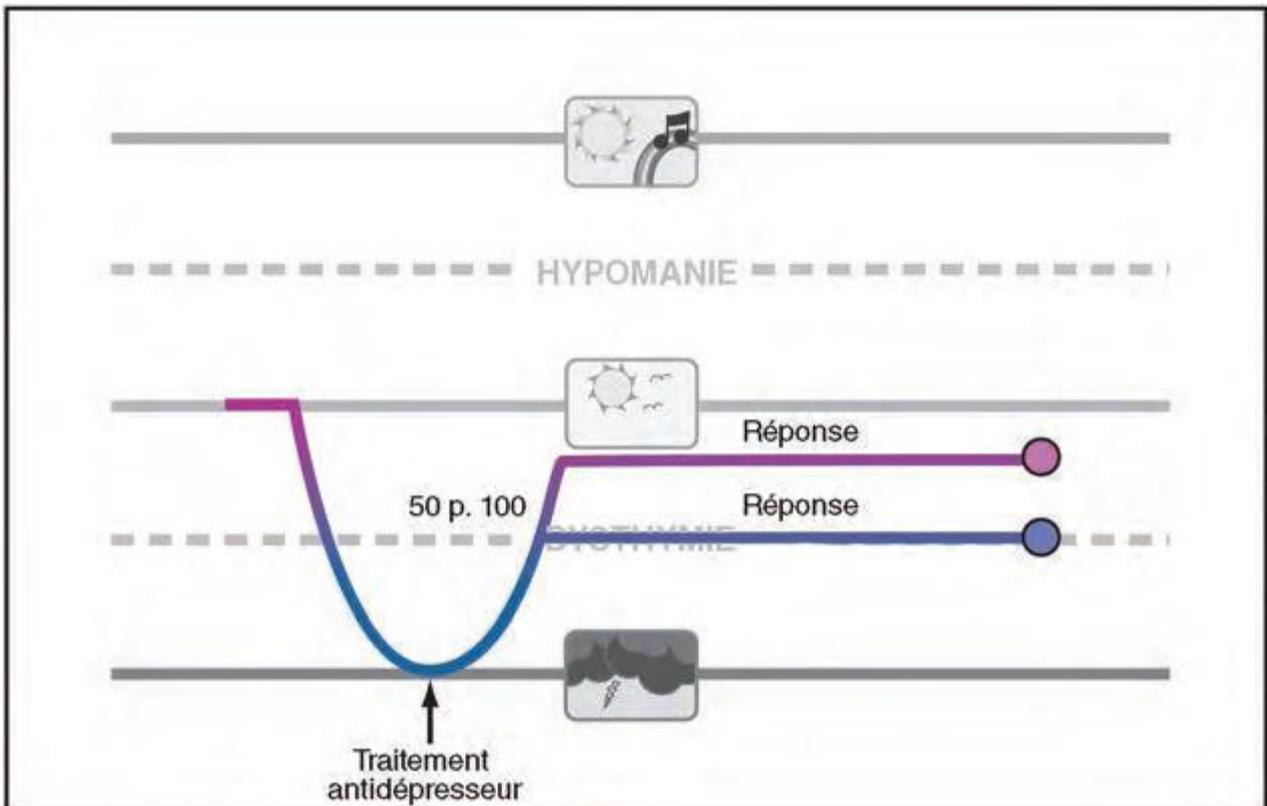


Figure 2 : Réponse clinique, d'après Stahl (50)

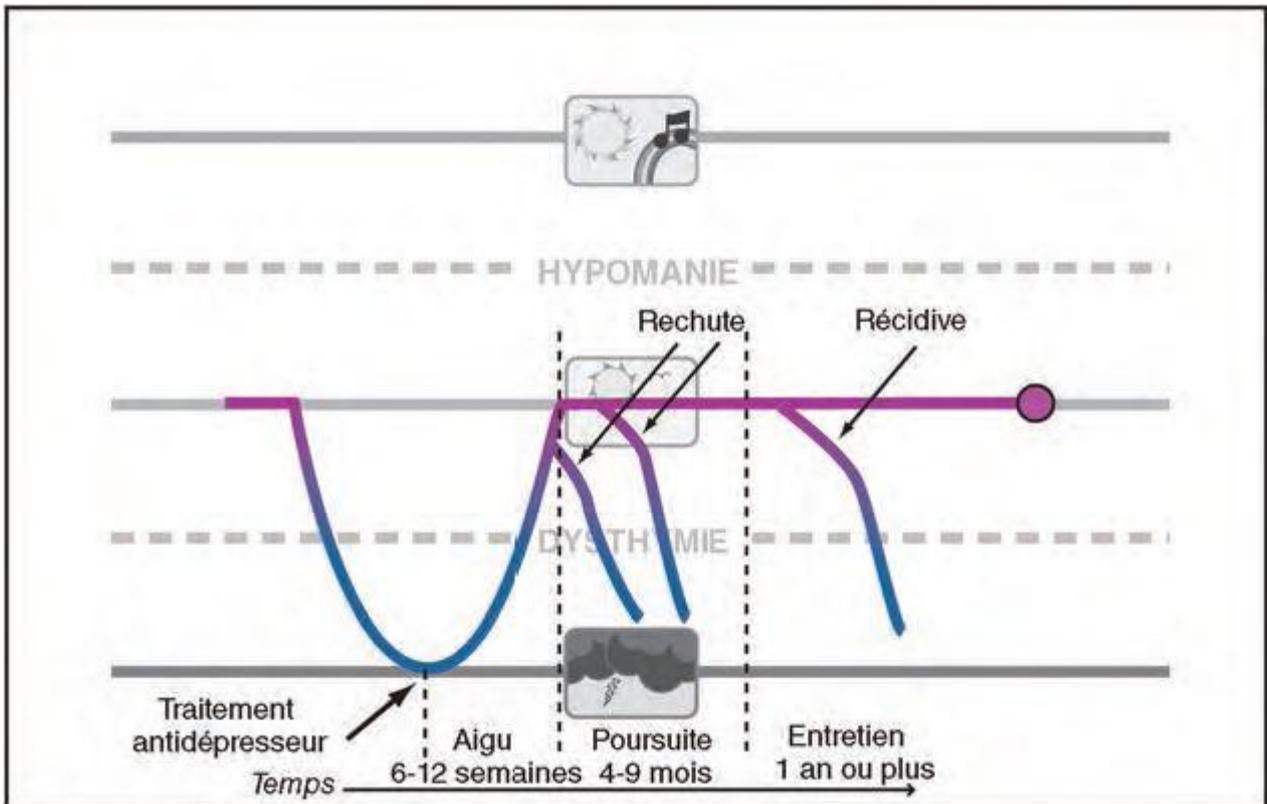


Figure 3 : Rechute et récurrence, d'après Stahl (50)

1.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs

Les antidépresseurs sont généralement classés selon leur mécanisme d'action (51).

On dispose de différentes classes d'antidépresseurs : 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, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non sélectifs. Il existe également des antidépresseurs hors classe qui ne peuvent être intégrés dans aucune des catégories suscitées.

Les ISRS et les IRSNa constituent les traitements de première ligne (52) du fait de leur bon profil de tolérance.

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

Cette classe regroupe différentes molécules telles que :

- Sertraline (Zoloft®)
- Citalopram (Seropram®)
- Escitalopram (Seroplex®)
- Fluoxétine (Prozac®)
- Fluvoxamine (Floxyfral ®)
- Paroxétine (Deroxat®)

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

- Venlafaxine (Effexor®)
- Duloxétine (Cymbalta®)
- Milnacipran (Ixel®)

1.2.1.3. Les anti- α 2 adrénergiques

- Mirtazapine (Norset®)
- Miansérine (Athymil®)

1.2.1.4. Les Imipraminiques

- Imipramine (Tofranil®)
- Clomipramine (Anafranil®)
- Amitriptyline(Laroxyll®)
- Dosulépine (Prothiaden®)
- Doxepine (Quitaxon®)
- Trimipramine (Surmontil®)
- Amoxapine (Défanyl®)

1.2.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les IMAO inhibent la monoamine oxydase. Ils peuvent être sélectifs (agissent sur la MAO A) ou non sélectifs (agissent sur la MAO A et MAO B).

- Sélectif : Moclobémide (Moclamine®)
- Non sélectif : Iproniazide (Marsilid®)

Cette classe est très peu utilisée en France du fait de ses effets secondaires graves.

1.2.1.6. Les autres antidépresseurs

Ce sont des molécules qui n'appartiennent à aucune classe d'antidépresseurs.

- Tianeptine (Stablon®) : classée dans les stupéfiants en France
- Agomélatine (Valdoxan®)
- Vortioxétine (Brintellix®)

1.2.2. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie correspond aux effets biochimiques et physiologiques du médicament dans l'organisme (53). 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 (54) (55) (56).

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

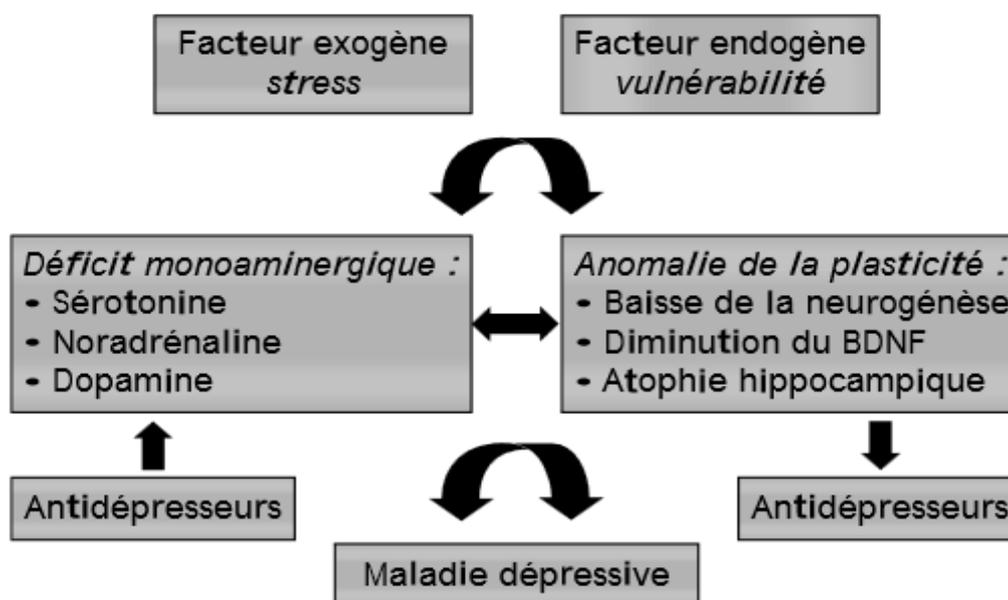


Figure 4 : Schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression, d'après Bodert, 2008 (57)

1.2.2.1. L'hypothèse de la vulnérabilité endogène

Les événements de la vie difficiles (un décès, une perte d'emploi, une séparation, des traumatismes précoces...) sont associés à un risque accru de dépression. Néanmoins, toutes les personnes exposées à ce type d'événements ne développent pas la maladie. De plus, certaines personnes font une dépression sans élément déclencheur apparent. Il existe donc **une susceptibilité individuelle à la dépression**.

Cette vulnérabilité est **en partie génétique**. Ainsi, un individu dont l'un des parents fait une dépression a **deux à quatre fois plus de risque** d'être lui-même dépressif au cours de sa vie. Certaines variations génétiques associées à cette vulnérabilité ont été identifiées, par exemple au niveau des gènes codant pour le transporteur de la sérotonine et pour le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), facteur essentiel à la prolifération, la différenciation et la survie des neurones. Néanmoins, **l'impact de ces variations génétiques dépend de l'environnement**. On parle d'interaction gène-environnement. Des travaux ont par exemple montré que certains des individus qui développent davantage de dépression et d'idées suicidaires après des stress précoces (menaces, abandon, violences, abus pendant l'enfance) sont ceux qui possèdent des « versions courtes » du gène codant pour le transporteur à la sérotonine (3).

1.2.2.2. 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 (58).

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) (50).

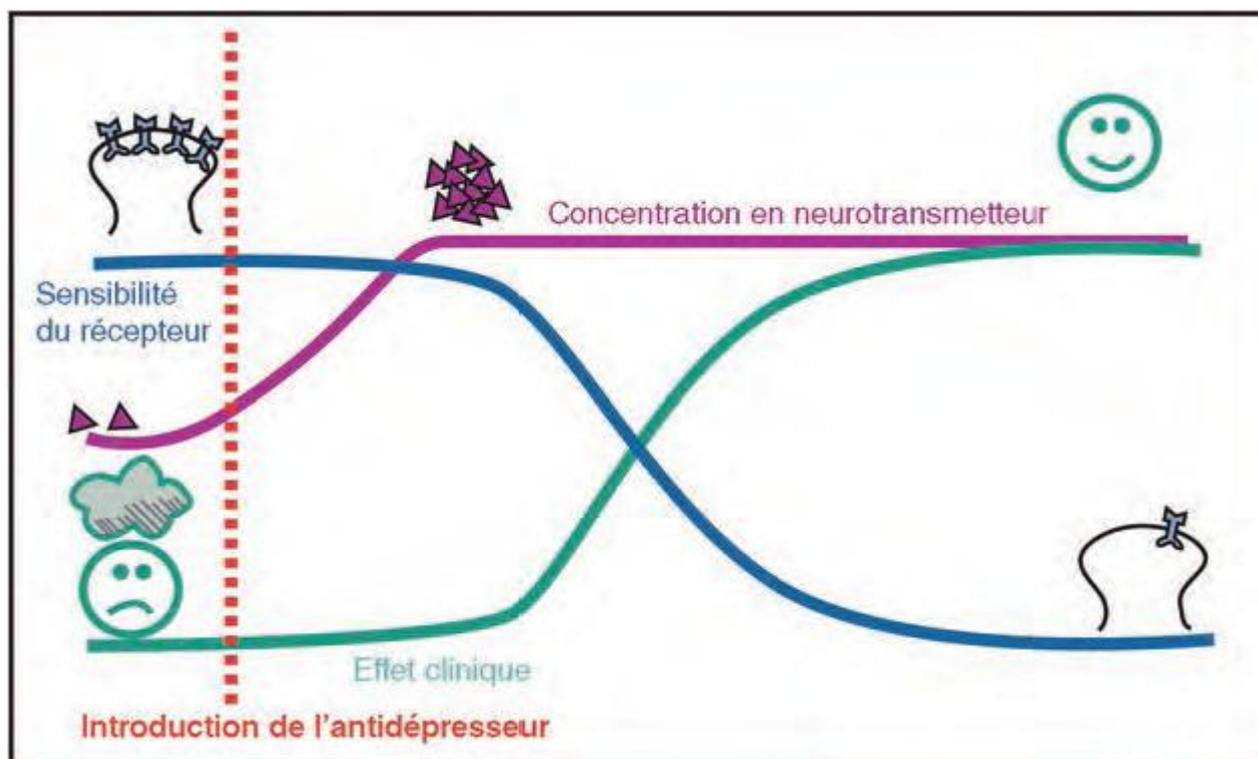


Figure 5 : Chronologie des effets d'un antidépresseur, d'après Stahl (50)

1.2.2.3. 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 suicidabilité. **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 (59) (60) (61) (62).

Tableau 1 : Régulation du BDNF dans la dépression, le stress et lors d'un traitement antidépresseur, d'après Yu et Chen, 2011 (60)

Régions cérébrales	Dépression/ Stress	Antidépresseur
Hippocampe	BDNF↓	BDNF↑
Cortex préfrontal	BDNF↓	BDNF↑
Noyau Accumbens	BDNF↑	BDNF↓
Amygdale	BDNF↑	–

↓= baisse ↑= augmente – = inconstant

1.2.2.4. 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 (3).

1.2.2.5. 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 (3).

1.2.3. Pharmacocinétique

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 (54).

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 (63).

La pharmacocinétique des ISRS est plus simple que celle des ATC. Ces derniers peuvent avoir des métabolites actifs et avec des propriétés différentes de la substance-mère. Chez les ISRS, la Norfluoxétine est le seul métabolite actif (et peut-être le Desméthylcitalopram et le Desméthylsertraline).

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 (64) (33).

1.2.3.1. Absorption

Elle comprend la **résorption** (passage à travers une membrane) et **le premier passage hépatique**. La résorption dépend des caractéristiques de la molécule et de la barrière gastro-intestinale : la forme galénique, la lipophile de la molécule, son poids moléculaire, le pH gastro-intestinal et le temps de transit intestinal.

Une fois la résorption faite, une partie de la molécule est acheminée dans le foie par le système porte. C'est le premier passage hépatique. Il peut être évité en utilisant la voie parentérale.

La **biodisponibilité** correspond au pourcentage de médicament atteignant la circulation sanguine. Deux formes galéniques sont bioéquivalentes lorsqu'elles ont la même biodisponibilité (54) (66).

1.2.3.2. Distribution

Dans le sang, les médicaments circulent sous 2 formes : **libre ou liée** aux protéines plasmatiques.

La forme libre est active pharmacologiquement et peut atteindre son site d'action, le foie (pour être métabolisée) et les reins (pour être excrétée).

La forme liée aux protéines et en particulier l'albumine est inactive et reste dans le compartiment sanguin (67).

La vitesse de distribution dépendant du débit sanguin locorégional, différent d'un organe à l'autre. Il est important au niveau des poumons, du cœur, du foie, des reins et du cerveau et faible au niveau des cheveux, de la trame osseuse, des ongles et du stratum corneum de la peau (66).

1.2.3.3. Elimination

L'élimination se fait principalement par voie fécale (excrétion biliaire) et voie urinaire (excrétion rénale) avec une prédominance de cette dernière (65). Elle peut être quantifiée par la Clairance (volume sanguin ou plasmatique totalement épuré du médicament par unité de temps) et la demi-vie (68). Cette dernière correspond au temps nécessaire pour éliminer 50% de la concentration plasmatique du médicament. Elle dépend alors de la métabolisation du médicament. Lors d'une administration continue d'un médicament, on considère que l'état d'équilibre est atteint 5 demi-vie après la première administration. La quantité totale du médicament est éliminée 5 demi-vie après la dernière administration.

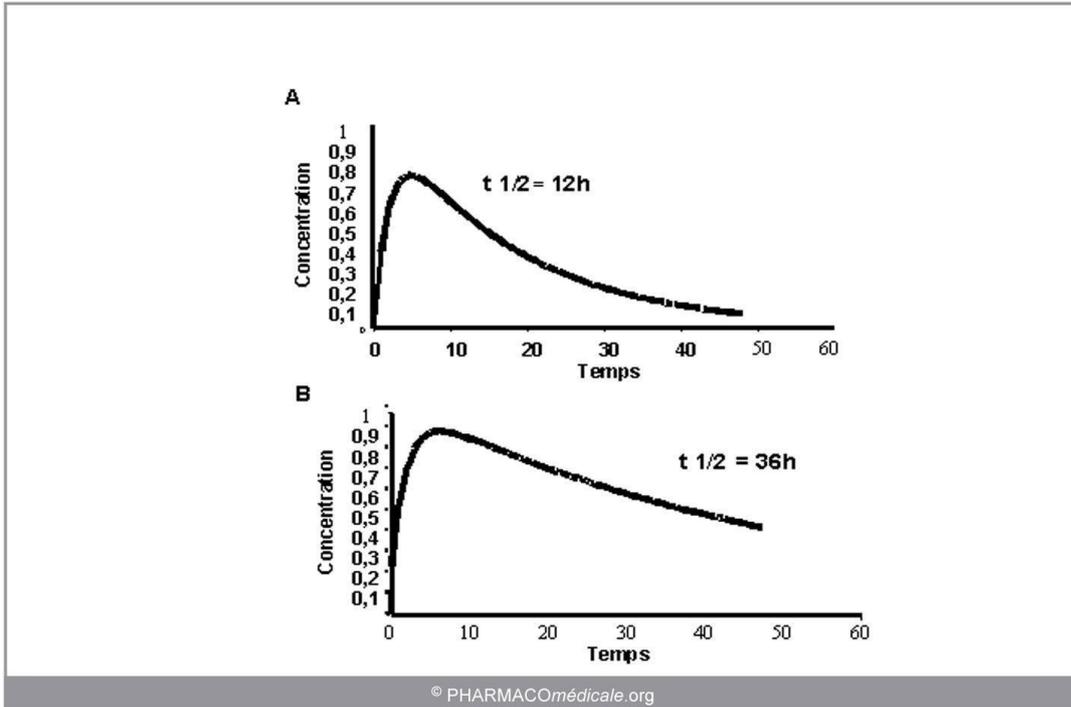


Figure 6 : Demi-vie d'élimination d'un médicament après une administration unique (68)

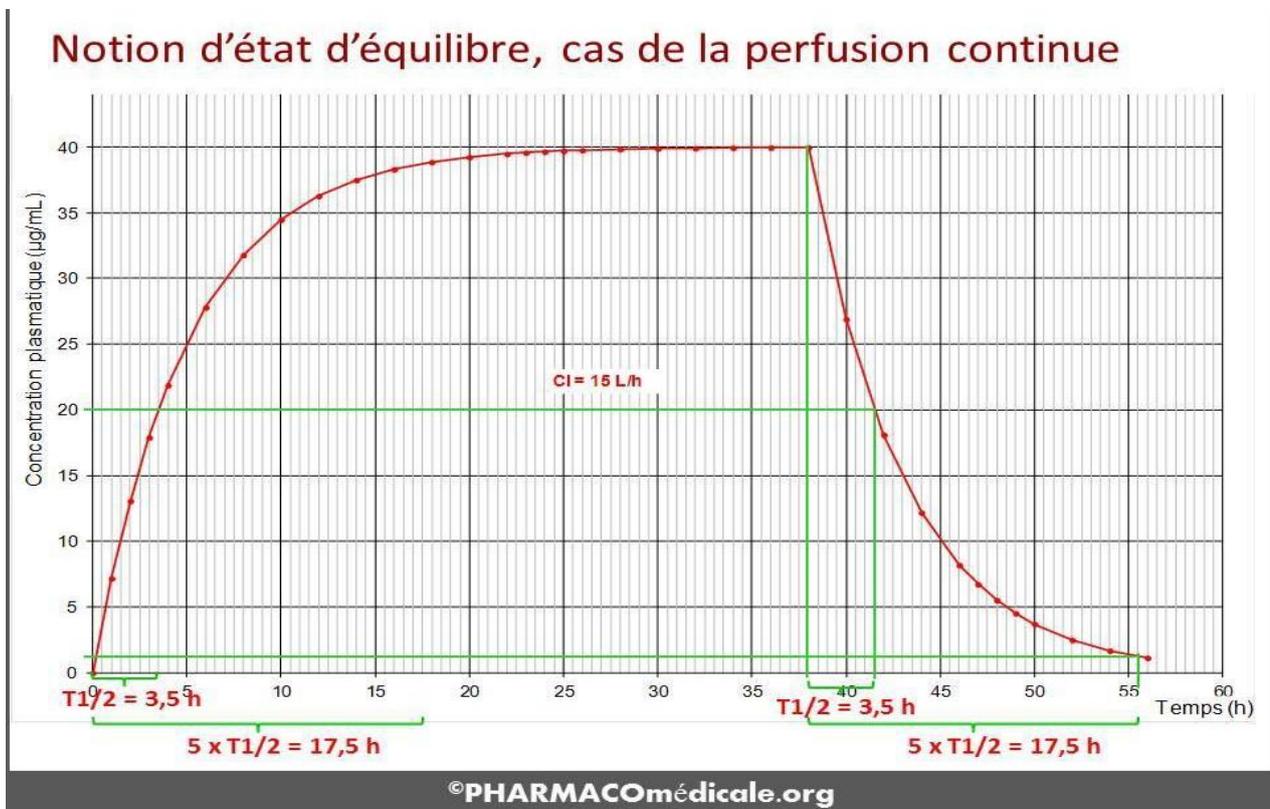


Figure 7 : État d'équilibre d'un médicament lors d'une perfusion continue (68)

1.2.4. Métabolisme

La métabolisation des molécules se fait dans l'intestin et le foie majoritairement. Le métabolisme se déroule en 2 phases :

- **Phase I** : oxydation, réduction et hydrolyse
- **Phase II** : conjugaison

Elle vise à faciliter l'élimination rénale ou biliaire du médicament en les transformant en substances plus hydrophiles (67).

Le métabolisme s'effectue en partie grâce à l'aide d'isoenzymes dont le **Cytochrome P450** (CYP450). Il catalyse les réactions oxydoréductions des substances endogènes et exogènes (comme les médicaments). Le CYP450 comprend **18 familles et 44 sous-familles**. Cette classification est fonction de l'homologie de leurs séquences d'acides aminés (69) (70) (71). Les plus importants en terme de pourcentage de médicaments métabolisés sont : CYP3A4 (50%), CYP2D6 (20%), CYP2C9 and CYP2C19 (15%), CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2 (72) (73).

Des variabilités peuvent exister à cette étape et modifier la vitesse de métabolisation ainsi que la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Elles sont principalement génétiques (**polymorphisme génétique** et donc variabilité interindividuelle) et **interactionnelles** (inducteurs/inhibiteurs enzymatiques).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses, Cytochrome P450 et glycoprotéine-P (74)

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp								■ Majeure ■ Mineure ! Métabolite actif																						
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol	■									étravirine											paroxétine									
acide méfénamique										everolimus											phénobarbital									
acide valproïque					!					félbamate											phenprocoumone									
agomelatine	■									félodipine											phénytoïne									
alfentanil										fentanyl											pioglitazone									
alprazolam										féxofénadine											piroxicam									
amiodarone										finastéride											posaconazole									
amitriptyline										flécaïnide											prasugrel									
amlodipine										fluoxétine											prednisolone									
apixaban										flurbiprofène											primidone									
aripiprazole										fluvastatine											proguanil									
artéméthér		■								fluvoxamine											prométhazine									
atazanavir										galantamine											propafénone									
atomoxétine										géfítinib											propofol									
atorvastatine										gestodène											propranolol									
bisoprolol										glibenclamide											quetiapine									
boceprevir										glicazide											quinidine									
bortézomib										glimépiride											quinine									
bosentan										granisétron											ranitidine									
bromocriptine										grazoprévir											rabéprazole									
buprénorphine										halopéridol											réboxétine									
bupropion										hydrocodone											répaglinide									
caféine		■								ibuprofène											rifabutine									
cannabidiol										ifosfamide											rilpivirine									
carbamazépine										imatinib											rispéridone									
carvédilol										imipramine											ritonavir									
célécoxib										indinavir											rivaroxaban									
celiprolol										irbésartan											saquinavir									
chlorphéniramine										isradipine											saxagliptine									
ciclosporine										itraconazole											sertraline									
citalopram										kétoconazole											sildénafil									
clarithromycine										lansoprazole											simeprevir									
clobazam										ledipasvir											simvastatine									
clomipramine										letrozole											sirolimus									
clonazépam										lévomépromazine											sofosbuvir									
clopidogrel		!	!							lidocaïne											sorafénib									
clozapine										lopéramide											sufentanil									
cobisistat										lopinavir											sulfaméthoxazole									
codéïne										loratadine											sunitinib									
colchicine										losartan											tacrolimus									
cortisol										luméfántrine											tadalafil									
cyclophosphamide										maprotiline											tamoxifène									
dabigatran										maraviroc											tamsulosine									
daclatasvir										médoroxyprogéstérone											ténoxicam									
darunavir										méfloquine											terbinafine									
dasabuvir										méloxicam											terféndine									
dasatinib										méthadone											testostérone									
désogestrel										méthylprednisolone											THC									
dexaméthasone										metoclopramide											théophylline									
dextrométhorphane										métoprolol											ticagrelor									
diazépam										miansérine											timolol									
diclofénac										midazolam											tizanidine									
dienogest										mifépristone (RU486)											tolbutamide									
digoxine										mirtazapine											toltérodine									
dihydrocodéïne										moclobémide											torasémide									
dihydroergotamine										modafinil											tramadol									
diltiazem										montélukast											trazodone									
diphénhydramine										naproxène											triazolam									
docétaxel										natéglinide											triméthoprim									
dolutegravir										nébivolol											trimipramine									
donépézil										névirapine											tipranavir									
dronédarone										nifédipine											(avec ritonavir)									
duloxétine										nilotinib											tropisétron									
dutastéride										nimodipine											vardénafil									
ecstasy (MDMA)										noréthistérone											velpatasvir									
edoxaban										nortriptyline											venlafaxine									
efavirenz										olanzapine											vérapamil									
elvitégravir										ombitasvir											vinblastine									
ergotamine										oméprazole											vincristine									
erlotinib										ondansétron											voriconazole									
érythromycine										oxybutynine											warfarine									
ésoméprazole										oxycodone											zafirlukast									
éthanol										paclitaxel											zolmitriptan									
éthinylestrodiol										pantoprazole											zolpidem									
éthosuximide										paracétamol											zopiclone									
étoposide										paritaprevir											zuclopenthixol									

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									
atazanavir									
boceprevir									
bupropion									
cannabidiol									
célocécoxib									
chardon marie (silibinine)									
chloroquine									
chlorpromazine									
ciclosporine									
cimétidine									
ciprofloxacine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clopidogrel									
cobisistat									
curcuma									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
delavirdine									
désogestrel									
diltiazem									
diphénhydramine									
dipyridamole									
disulfirame									
doxycycline									
dronédarone									
duloxétine									
ecstasy									
efavirenz									
erlotinib									
erythromycine									
ésoméprazole									
éthinyloestradiol									
étravirine									
everolimus									
felbamate									
flécaïnide									
fluconazole									
fluoxétine									
fluvastatine									
fluvoxamine									
gemfibrozil									
gestodène									
grapefruit, orange de Séville									
grazoprévir									
halopéridol									
imatinib									
indinavir									
irbésartan									
isoniazide									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
lévomépromazine									
lopinavir									
losartan									
luméfantrine									
méthadone									
métoclopramide									
métronidazole									
miconazole									
moclobémide									
modafinil									
natéglinide									
néfazodone									
nelfinavir									
nifédipine									
nilotinib									
nitrendipine									
norfloxacine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
paritaprevir									
paroxétine									
posaconazole									
prasugrel									
prométhazine									
propafénone									
grapefruit, orange de Séville									
quetiapine									
quinidine									
réglisse									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
roxithromycine									
saquinavir									
sertraline									
simeprevir									
sorafénib									
sulfaméthoxazole									
terbinafine									
tipranavir (avec ritonavir)									
topiramate									
triméthoprim									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
voriconazole									

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
elvitégravir									
éthanol									
étravirine									
felbamate									
ifosfamide									
isoniazide									
lansoprazole									
légumes (chou, brocoli)									
méprobamate									
métamizole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
phénobarbital									
phénytoïne									
primidone									
rifabutine									
rifampicine									
ritonavir									
tabac (goudrons)									
vinblastine									

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9 ; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6 ; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré ; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
 ☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

1.2.4.1. Polymorphisme génétique

En fonction du polymorphisme génétique du CYP450, **4 profils phénotypiques** sont distingués :

- Les métaboliseurs **lents** (5 à 10% des Caucasiens pour le CYP2D6)
- Les métaboliseurs **intermédiaires**
- Les métaboliseurs **rapides** (métabolisme normal)
- Les métaboliseurs **ultra-rapides** (1 à 10% de la population d'origine caucasienne pour le CYP2D6)

Le système du Cytochrome P450 est un facteur clé des réactions indésirables aux médicaments, de la diminution de l'effet pharmacologique et de l'augmentation de la toxicité des médicaments. Chez l'homme, 57 gènes présumés et 58 pseudogènes pour les protéines P450 sont codés en grappes dispersées dans le génome (71).

Du fait de l'existence du polymorphisme génétique du CYP450, tous les individus ne disposent pas des mêmes enzymes CYP450. Par exemple, un caucasien sur 20 est un métaboliseur lent pour le CYP2D6. Il doit donc métaboliser les médicaments par d'autres voies, souvent moins efficaces, d'où une élévation des taux sériques de ces médicaments métabolisés par le CYP2D6 et un risque plus important d'effets indésirables (24).

Ainsi, pour l'Imipramine, l'aire sous la courbe (AUC Desiramine/AUC Imipramine) est 12 à 20 fois plus élevée chez un métaboliseurs lent que chez un métaboliseurs rapide donc pouvant être source d'effets secondaires (75). Il est donc recommandé de réduire la posologie chez ses personnes (76).

Dans une cohorte de métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, près de 50% des patients traités par Fluoxétine ou Amitriptyline les arrêtent à 12 semaines pour cause d'inefficacité du fait d'une concentration plasmatique basse (77) (78).

Pour des substrats du CYP2D6 comme la Clomipramine, la Paroxétine ou la Venlafaxine, les ajustements proposés vont d'une augmentation de 30-50% de la dose usuelle pour les métabolisateurs ultra-rapides (1-10% de la population d'origine caucasienne) à une diminution de 30-40% chez les métabolisateurs lents (5-10% des Caucasiens) (79).

1.2.4.2. Variabilité interactionnelle

Certains médicaments peuvent être métabolisés par des enzymes et avoir une action sur ces mêmes enzymes. Cela peut être une inhibition de l'action de l'enzyme ou une induction de son expression.

L'effet d'inhibition enzymatique est une action rapide. Ceci entraîne une compétition entre 2 substrats du même complexe enzymatique. La concentration plasmatique de la molécule inchangée est alors importante, augmentant alors ses effets et notamment le risque d'effets indésirables.

L'effet d'induction enzymatique est, quant à lui, lent et progressif. L'expression enzymatique en est augmentée. Cela aboutit à une vitesse de métabolisation plus importante et donc un effet thérapeutique moindre (66).

La Fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et du CYP2C19, ainsi qu'un inhibiteur modéré du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4. La Fluoxétine et la Paroxétine sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6, alors que la Norfluoxétine, exerce un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4. La Sertraline est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Le Citalopram, l'Escitalopram, la Venlafaxine et la Mirtazapine semblent avoir peu d'effet sur les principaux cytochromes et sont donc moins susceptibles d'interagir avec les médicaments co-administrés (80) (81).

1.2.5. Pharmacocinétiques des différentes classes d'antidépresseurs

1.2.5.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Ces médicaments ont une bonne résorption gastro-intestinale, en générale, avec des pics de concentrations plasmatiques observés après environ 4 à 6h. Hormis le Citalopram et l'Escitalopram, dont la biodisponibilité avoisine les 100%, celle des autres ISRSs est sensiblement inférieure à cause d'un effet de premier passage hépatique.

Le métabolisme se fait essentiellement au niveau hépatique et l'excrétion au niveau rénale.

Tous les ISRS ont une demi-vie d'environ 24 heures, excepté la Fluoxétine (2 à 7 jours) son métabolite actif, la Norfluoxétine (7 à 14 jours) ainsi que la Vortioxétine (3 jours) (82).

1.2.5.2. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les IRSNa sont résorbés dans le tractus gastro-intestinal et subissent un effet de premier passage hépatique marqué. Le pic plasmatique est atteint 2 à 4h après l'administration.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 13 à 30%.

La Venlafaxine est presque totalement métabolisée par le cytochrome CYP 2D6 (et en partie par le CYP 3A4). Son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine (Desvenlafaxine) a une demi-vie bien supérieure à la substance mère (11h contre 5h). La Venlafaxine est inhibiteur faible du CYP2D6. La Duloxétine est métabolisée par le CYP1A2 et le CYP2D6. La Duloxétine est inhibiteur du CYP 2D6.

L'élimination des IRSNa s'effectue essentiellement par voie rénale (83).

1.2.5.3. Les anti- α 2 adrénergiques

Les anti- α 2 sont rapidement et largement résorbés après administration orale par le tractus gastro-intestinal. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures. La biodisponibilité est environ de 30 à 50%. Les anti- α 2 se lient fortement aux protéines plasmatiques (85%) et leur demi-vie d'élimination est de 20 à 40 heures. Les principales biotransformations sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison (84).

1.2.5.4. Les imipraminiques

La pharmacocinétique des imipraminiques se caractérise par une absorption généralement longue (4 à 8 heures) à cause, en partie, d'un effet parasympholytique qui ralentit le vidange gastrique et un effet de premier passage hépatique important estimé entre 40 et 70% selon les dérivés.

Les imipramines se lient fortement aux protéines plasmatiques.

La diffusion est rapide puisque l'on observe leur action périphérique une demi-heure après leur ingestion.

Ils subissent plusieurs transformations, en particulier une monodesméthylation ou/et une diméthylation.

La métabolisation se fait essentiellement au niveau hépatique et l'élimination au niveau rénal (85).

1.2.5.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Après résorption, les IMAO subissent un effet de premier passage hépatique. Le pic plasmatique apparaît environ 1h après.

La liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 50%.

La demi-vie d'élimination est de 1 à 2h suivant les produits.

Les métabolites sont éliminés sous forme inactive par voie rénale (86).

1.2.6. Prise en charge pharmacologique d'un épisode dépressif caractérisé

1.2.6.1. 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 (IMAO) 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 (24).

A. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Ils ont comme caractéristique commune l'inhibition de la recapture pré-synaptique 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).

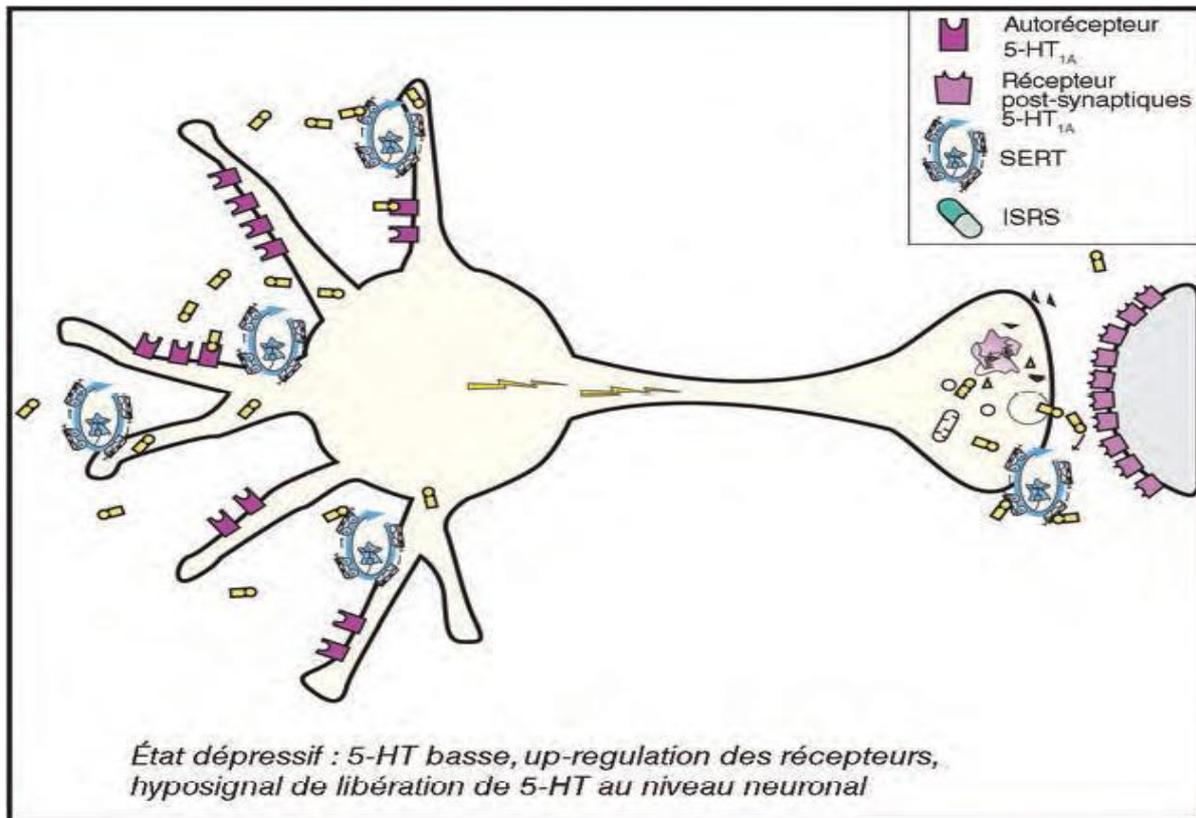


Figure 8 : Neurobiologie de l'état dépressif, d'après Stahl (50)

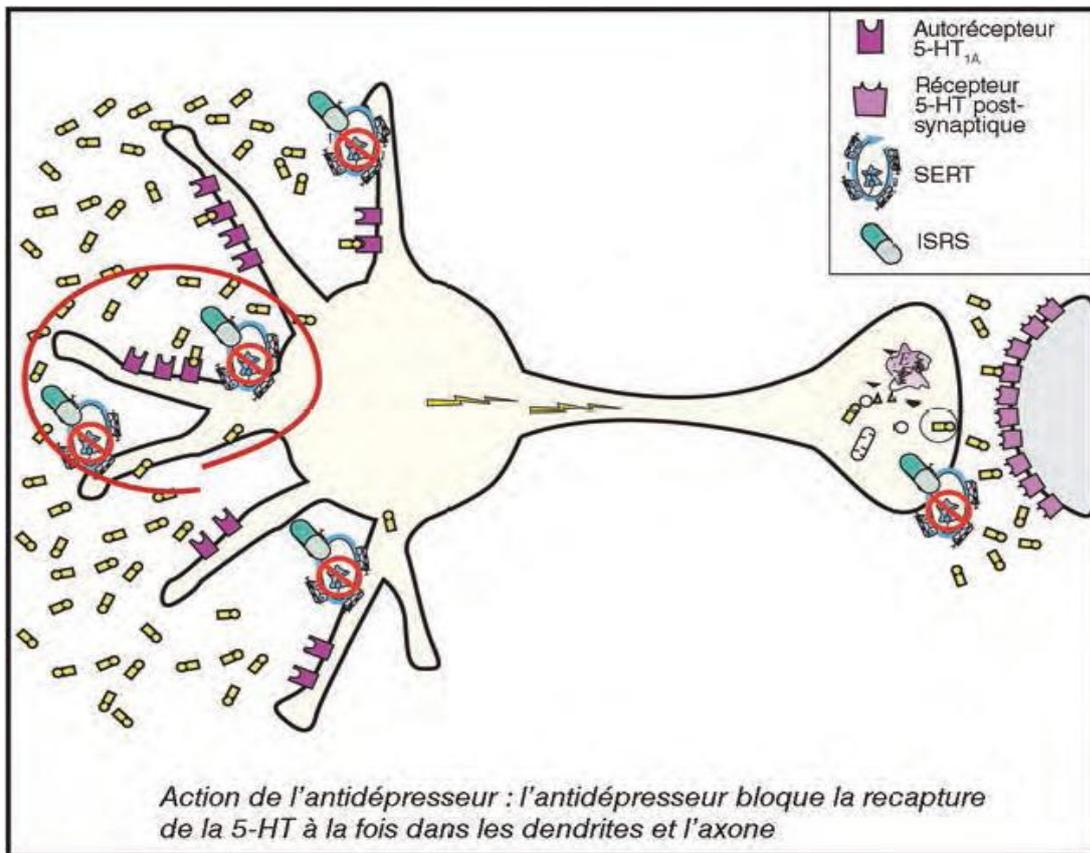


Figure 9 : Mécanisme d'action des ISRS, d'après Stahl (50)

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 Minalcipran est un inhibiteur plus puissant des NAT que des SERT (83).

C. Les anti- α 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 (84).

D. Les Imipraminiques

Ils inhibent la recapture pré-synaptique 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 (85).

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 (86).

1.2.6.2. 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 (51).

1. 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 α_1 sous-tendent les propriétés sédatives, alors que l'activité anticholinergique favorise la stimulation (51) .

2. 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 (24).

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

Les antihistaminiques H_1 favoriseraient la sédation et la prise de poids.

Les anti- α_1 entraîneraient une hypotension orthostatique, une tachycardie, une sédation (51) (87).

3. 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 (24) (88) (89).

Les ISRS, IRSNa et les anti- α_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 (24) (15) (90).

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) (24).

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 hydroxy-indol acétique, catabolite de la 5-HT, est abaissé dans le liquide céphalorachidien des

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 (51).

1.2.6.3. 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 (91). Le choix là encore est laissé à l'appréciation du praticien.

1.2.6.3.1. 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.

1.2.6.3.2. 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 (92) (93). 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 (94). 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.

1.2.6.3.3. La combinaison d'antidépresseurs

Combinaison d'antidépresseurs : ISRS /IRSNa + Mirtazapine/Miansérine sont les plus fréquemment utilisées (95) (96) (97). Les IMOA sont contre-indiqués avec les ISRS, les IRSNa et les Tricycliques.

1.2.6.3.4. L'ajout d'un traitement potentialisateur

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

1.2.6.4. 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 (15).

1.3. Les différentes recommandations de traitement d'un EDC

Un résumé des recommandations les plus suivies dans le monde sur le traitement des EDC sera fait dans cette partie. Nous avons fait le choix de n'aborder que les traitements pharmacologiques qui sont à la base de notre protocole de recherche (cf. partie 2).

1.3.1. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017 (15)

L'alliance thérapeutique et l'information du patient sont primordiales dans la prise en charge de la dépression. Elles permettent de mettre en place un projet thérapeutique afin d'améliorer l'observance.

Il est recommandé de prescrire en première intention lors d'un EDC d'intensité modéré ou sévère un ISRS, un IRSNa ou un anti- $\alpha 2$ adrénergique en raison de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi. Les effets indésirables spécifiques de chaque molécule doivent guider le choix d'une entre elles.

Les ATC sont recommandés en deuxième intention du fait de leur risque de toxicité cardiaque et leurs effets anticholinergiques.

La Tianeptine (classée dans les stupéfiants) et l'Agomélatine sont recommandées en troisième intention, en raison respectivement du risque d'abus et de dépendance et de la toxicité hépatique.

La Vortioxétine est recommandée en troisième intention en raison du peu de recul sur sa tolérance.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables (crise hypertensive) et interactions médicamenteuses.

En cas de réponse insuffisante, il est recommandé d'augmenter la posologie de l'antidépresseur ou de changer de molécules.

L'évaluation de l'efficacité de la prise en charge se fait après 4 à 8 semaines de traitement.

Un traitement concomitant par benzodiazépine (ou apparentés) peut être justifié en début de traitement antidépresseur pour une durée de 2 semaines en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidante.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi entre 6 mois et 1 an après la rémission afin d'éviter les rechutes. L'arrêt doit se faire progressivement sur plusieurs semaines ou mois et sous surveillance médicale.

Un syndrome de discontinuation (vertiges, picotements, irritabilité, nausées, fatigue, paresthésies, anxiété, diarrhée, symptômes pseudo-grippaux, céphalées, rêves excessifs, insomnie, pleurs constants), différent d'un syndrome de sevrage, peut apparaître lors d'un arrêt brutal ou pour les antidépresseurs à demi-vie courte. Dans ce cas, il est souhaitable de rassurer le patient sur le caractère temporaire de ces symptômes, et si nécessaire revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif.

1.3.2. Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2009 (mises à jour en 2012 et 2013) (98)

Un traitement antidépresseur combiné à une psychothérapie est recommandé dans les dépressions modérées et sévères.

1.3.2.1. Choix du traitement antidépresseur

En première intention, un ISRS en générique doit être choisi. Ils ont une efficacité comparable aux autres antidépresseurs et un meilleur profil de tolérance. Cependant, certaines particularités sont à prendre en compte :

- Les ISRS augmentent le risque de saignement surtout chez les personnes âgées ou en association avec des molécules interférentes avec la coagulation ou destructrices potentielles de la muqueuse gastro-intestinale.
- La Fluoxétine, la Fluvoxamine et la Paroxétine sont associées à un risque plus important d'interactions médicamenteuses que les autres ISRS.
- La Paroxétine est la plus susceptible d'induire un syndrome de discontinuation à l'arrêt.

Lors de la prescription d'un antidépresseur chez des personnes présentant un risque suicidaire important, le risque de toxicité, en cas d'overdose, doit être pris en compte. Les Tricycliques sont associés à un risque important en cas d'overdose et la Venlafaxine à un risque important de décès.

Lors de la prescription d'antidépresseurs autres que les ISRS, il faut prendre en compte :

- Une probabilité plus importante d'arrêt du traitement à cause des effets secondaires avec : la Venlafaxine, le Duloxétine et les Tricycliques.
- Des doses plus importantes de Venlafaxine augmentent les arythmies cardiaques et nécessitent une surveillance de la tension artérielle.
- Une possible exacerbation de l'hypertension avec la Venlafaxine et la Duloxétine.
- Une surveillance hématologique chez les personnes âgées traitées par Miansérine.
- La prescription des IMAO non sélectifs est réservée aux psychiatres.

1.3.2.2. Traitement initial

Lors de la prescription d'un antidépresseur, une explication détaillée doit être donnée sur les raisons de la prescription et sur la prise du traitement, notamment :

- L'effet progressif du traitement
- La nécessité d'une bonne observance et la poursuite du traitement après la rémission symptomatique
- Les effets secondaires potentiels
- Les interactions potentielles avec d'autres traitements
- Le risque et la nature des symptômes de discontinuation (risque plus important avec les molécules à demi-vie courte comme la Paroxétine et la Venlafaxine) et comment les minimiser
- L'absence de dépendance avec les antidépresseurs

Ces informations doivent être écrites en fonction des besoins de la personne.

Pour les personnes traitées par antidépresseur avec un risque suicidaire faible, le rythme des surveillances peut se faire ainsi : à 2 semaines puis tous les 2 à 4 semaines au cours des 3 premiers mois puis à intervalles plus longs en cas de bonne réponse au traitement.

Une personne déprimée ayant débuté un traitement antidépresseur, avec un risque suicidaire important ou âgée de moins de 30 ans (en raison de la prévalence potentiellement importante de pensées suicidaires au début du traitement antidépresseur dans ce groupe) devrait normalement être vue au bout d'une semaine et fréquemment par la suite, jusqu'à ce que le risque ne soit plus considéré comme cliniquement important.

Si le patient développe des effets secondaires au début du traitement antidépresseur, fournir les informations appropriées et envisager l'une des stratégies suivantes:

- Une surveillance attentive des symptômes lorsque les effets secondaires sont légers ou acceptables pour la personne
- Changer d'antidépresseur
- En discussion avec lui, envisager un traitement concomitant à court terme avec une benzodiazépine si l'anxiété, l'agitation et / ou l'insomnie sont problématiques (sauf chez les personnes présentant des symptômes chroniques d'anxiété); cela devrait généralement ne pas durer plus de 2 semaines afin d'éviter une dépendance.

Les patients traités par un antidépresseur tricyclique à faible dose, avec une réponse clinique satisfaisante, peut maintenir ce traitement à la même dose avec une surveillance étroite.

Si la réponse est partielle ou nulle, après 3 à 4 semaines de traitement, à dose efficace, plusieurs stratégies sont possibles :

- Augmenter la dose en l'absence d'effets secondaires significatifs
- Passer à un autre antidépresseur en présence d'effets indésirables ou si le patient le désire.

S'il y a une amélioration, au bout de 4 semaines de traitement, le poursuivre pendant 2 à 4 semaines supplémentaires. Envisager un autre antidépresseur si :

- La réponse n'est toujours pas adéquate
- S'il y a des effets secondaires
- Si la personne préfère changer de traitement

1.3.2.3. Stratégies de prise en charge après échec du traitement initial

Pour les personnes ne répondant pas au traitement initial :

- Vérifier l'observance du traitement et ses effets secondaires
- Augmenter la fréquence des rendez-vous et utiliser des échelles de mesure validées
- Réintroduire le traitement et éventuellement augmenter la dose en cas de mauvaise observance auparavant
- Changer d'antidépresseur, initialement, un autre ISRS, par la suite changer de classe (exemple IRSNa, ATC, IMAO)

Lors d'un switch d'antidépresseur, il faut prendre en compte les interactions éventuelles dans le choix du nouveau médicament, la nature et la durée de la transition. Faire particulièrement attention lorsqu'on passe :

- de la Fluoxétine aux autres antidépresseurs, car la Fluoxétine a une demi-vie longue (environ 1 semaine)
- de la Fluoxétine ou Paroxétine à un ATC, car ces molécules sont inhibitrices du métabolisme de ces derniers; une dose initiale plus faible de ATC sera nécessaire, en particulier avec la Fluoxétine à cause de sa longue demi-vie
- à un nouvel antidépresseur sérotoninergique ou IMAO, en raison du risque de syndrome sérotoninergique
- à un IMAO non sélectif : une période de 2 semaines sans traitement est requise (un autre antidépresseur ne doit pas être prescrit au cours de cette période).

Lorsqu'un traitement potentialisateur ou une bithérapie antidépressive est envisagé, de telles molécules peuvent être utilisées :

- Lithium avec un suivi thérapeutique pharmacologique : dosage plasmatique une semaine après le début du traitement, à chaque changement de dose, puis tous les 3 mois. Il est également recommandé une surveillance de la fonction rénale et de la TSH tous les 6 mois. Envisager un monitoring ECG chez les personnes présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire
- Antipsychotiques atypiques : Aripiprazole, Risperidone, Quétiapine, Olanzapine
- Mirtazapine ou Miansérine

Les stratégies suivantes ne doivent pas être utilisées systématiquement:

- Potentialiser un antidépresseur avec une benzodiazépine pendant plus de 2 semaines, en raison du risque de dépendance
- Potentialiser un antidépresseur par la Buspirone, la Carbamazépine, la Lamotrigine ou le Valproate en raison de preuves insuffisantes de leur utilisation
- Potentialiser un antidépresseur avec du Pindolol ou des hormones thyroïdiennes en raison de preuves contradictoires de leur efficacité

1.3.2.4. Prévention des rechutes et récurrences

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi au moins 6 mois après la rémission. Une durée plus longue peut être envisagée en fonction :

- Du nombre d'épisodes de dépression précédents
- De la présence de symptômes résiduels
- De problèmes de santé physique concomitants et des difficultés psychosociales

Une poursuite du traitement antidépresseur (à la même dose ayant permis la rémission) pendant au moins 2 ans doit être envisagé s'il existe :

- Deux épisodes de dépression ou plus au cours des dernières années avec une altération fonctionnelle importante
- D'autres facteurs de risque de rechute tels que des symptômes résiduels, de multiples épisodes précédents, ou des antécédents d'épisodes sévères ou prolongés ou de réponse inadéquate au traitement

1.3.2.5. Arrêt d'un traitement antidépresseur

Lors de l'arrêt d'un traitement antidépresseur, la posologie doit être réduite progressivement, normalement sur une période de 4 semaines. Certaines personnes peuvent avoir besoin d'une plus longue période, en particulier celles traitées avec des médicaments à demi-vie courte (tels que la Paroxétine et la Venlafaxine).

1.3.3. Les recommandations nord-américaines de l'American Psychiatric Association (APA) de 2010 (90)

La prise en charge psychiatrique de la dépression comprend un large éventail d'interventions et d'activités :

- Etablir et maintenir une alliance thérapeutique
- Une évaluation psychiatrique complète comprenant l'histoire de la maladie, la symptomatologie actuelle, les comorbidités psychiatriques et générales, les consommations de toxiques, les antécédents psychiatriques et somatiques personnels et familiaux, les événements de vie importants, les traitements en cours. Il est également important d'éliminer une pathologie générale à expression psychiatrique par un examen clinique et des examens complémentaires
- Evaluer la sécurité du patient (risque auto et hétéro-agressif)
- Evaluer le retentissement et la qualité de vie du patient
- Coordonner les soins avec les autres cliniciens
- Faire un suivi psychiatrique afin d'évaluer la réponse aux traitements
- Utiliser des échelles d'évaluation (efficacité et tolérance)
- Améliorer l'observance du patient en minimisant les obstacles potentiels (manque de motivation, pessimisme excessif dû à la dépression, effets secondaires du traitement, barrières linguistiques, économiques ou culturelles au traitement)
- Education thérapeutique (les symptômes, les traitements disponibles, leurs indications, leurs effets secondaires, les risques de rechute et récurrence, l'hygiène de vie)

Le groupe de travail sur l'EDC de l'APA distingue 3 phases de traitement : la phase aiguë, la phase de consolidation et la phase d'entretien.

1.3.3.1. Phase aiguë

Cette phase vise la rémission symptomatique et le retour au fonctionnement de base du patient.

Le choix du traitement (pharmacologique, psychothérapie, rTMS, ECT) se fera en fonction :

- des caractéristiques cliniques de l'épisode (la sévérité, la présence de troubles concomitants ou d'agents de stress psychosociaux)
- la présence d'autres traitements psychiatriques ou pas
- les préférences du patient
- les expériences de traitements antérieures

Un traitement antidépresseur est recommandé en première intention pour les EDC légers à modérés et les EDC sévères lorsque les ECT ne sont pas disponibles. Étant donné que l'efficacité des antidépresseurs est généralement comparable entre les classes et au sein des classes de médicaments, le choix de la molécule dépendra :

- en grande partie des effets indésirables et de leur tolérance par le patient,
- des propriétés pharmaceutiques du médicament (demi-vie, actions sur le CYP450, autres interactions médicamenteuses)
- la réponse au médicament dans les épisodes précédents
- les préférences du patient
- le coût

En général, un ISRS, un IRSNa, la Mirtazapine ou le Bupropion est recommandé.

L'évaluation de l'efficacité du traitement sera faite entre la 4^{ième} et la 8^{ième} semaine de traitement.

En cas de non-réponse ou de réponse partielle, un certain nombre de stratégies peuvent être utilisées. L'augmentation de la dose du médicament est une première étape raisonnable si les effets indésirables sont acceptables et que la dose maximale n'a pas été atteinte.

Les autres options possibles sont l'adjonction d'une psychothérapie, d'un autre antidépresseur de classe différente non IMAO, d'un traitement potentialisateur (Lithium, antipsychotiques atypiques, hormones thyroïdiennes) ou passer à un autre antidépresseur non IMAO. L'antidépresseur peut être remplacé par un autre appartenant à la même classe pharmacologique (par exemple, d'un ISRS à un autre ISRS) ou de classes différentes (par exemple, d'un ISRS à un antidépresseur tricyclique).

1.3.3.2. Phase de consolidation

Elle vise à éviter l'apparition d'une rechute. La même molécule et à la même dose (que celle de la phase d'attaque) est utilisée pendant 4 à 9 mois.

1.3.3.3. Phase d'entretien

Cette phase du traitement est réservée aux patients ayant fait au moins 3 EDC ou ayant souffert d'un trouble dépressif chronique. Elle peut aussi être envisagée chez les patients présentant :

- des symptômes résiduels
- des facteurs de stress psychosociaux persistants
- une apparition précoce de l'épisode index
- des antécédents familiaux de troubles de l'humeur
- une fréquence et une gravité importante des épisodes dépressifs précédents (caractéristiques psychotiques, risque de suicide important)

La même molécule, à la même dose (qu'aux phases aiguës et de consolidation) sera également utilisée ici.

La durée exacte de cette phase n'a pas été définie.

1.3.4. Les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) de 2016 (99) (1)

Un traitement antidépresseur est recommandé chez les patients présentant un EDC d'intensité modérée ou sévère.

Les recommandations CANMAT distinguent 2 phases dans le traitement de la dépression :

- La phase aiguë qui dure de 8 à 12 semaines et ayant comme but la rémission symptomatique et le rétablissement du fonctionnement psychosocial pré-morbide
- La phase d'entretien qui dure de 6 à 24 mois ou plus et ayant comme but le retour global du fonctionnement et de la qualité de vie ainsi qu'une prévention des récurrences (1).

1.3.4.1. Choix du traitement antidépresseur

En première intention, en matière de pharmacothérapie de l'EDC, sont recommandées les molécules suivantes :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
- L'Agomélatine
- Le Bupropion
- La Mirtazapine
- La Vortioxétine

En deuxième intention, sont recommandés :

- Les antidépresseurs tricycliques
- La Quétiapine
- La Trazodone
- Le Moclobémide (interactions médicamenteuses potentiellement graves),
- Le Lévomilnacipran (manque de données comparatives)

En troisième intention, sont recommandés :

Les IMAO non-sélectifs (en raison d'une charge d'effets indésirables plus élevée et d'interactions médicamenteuses et diététiques potentiellement graves)

Les recommandations CANMAT proposent également un algorithme concernant le choix du traitement de première ligne.

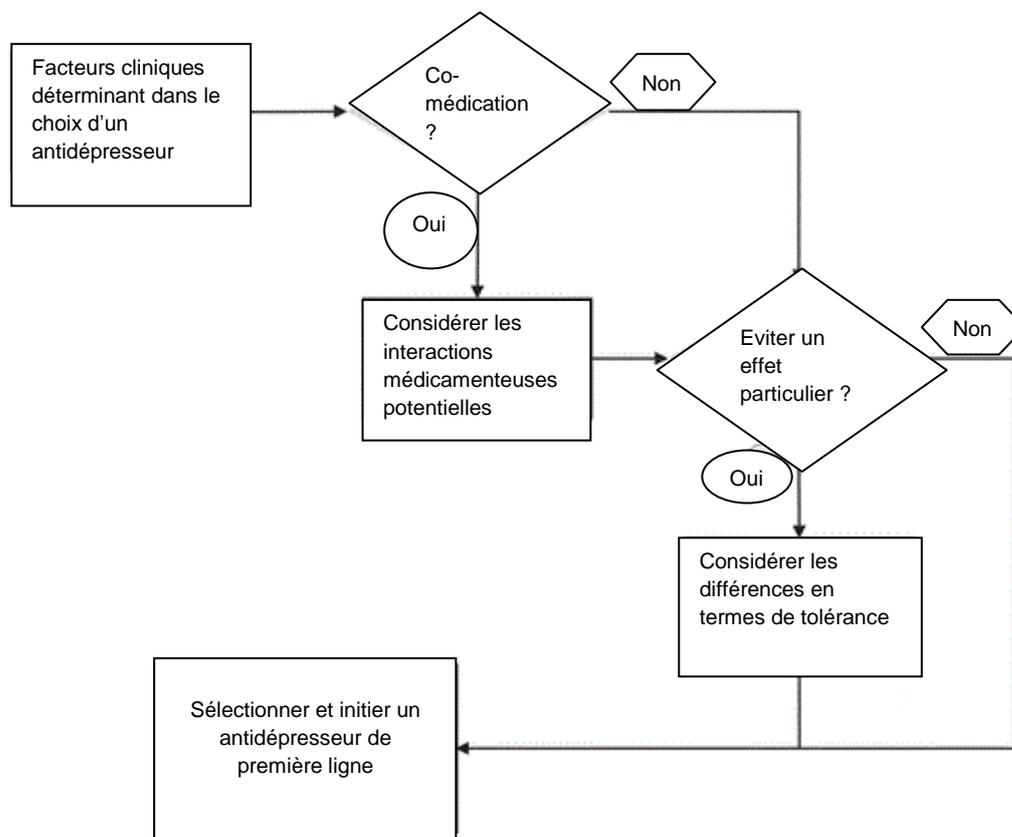


Figure 10 : Algorithme de choix de l'antidépresseur de première ligne, CANMAT, 2016, (99)

Peu de caractéristiques cliniques disposent de preuves de grande qualité étayant des recommandations spécifiques relatives aux antidépresseurs. Par exemple, il n'existe aucune preuve cohérente que l'âge, le sexe, la race ou l'appartenance ethnique prédit les résultats obtenus avec des antidépresseurs spécifiques.

Un délai de 2 à 4 semaines est recommandé pour évaluer l'efficacité d'un antidépresseur.

Le traitement doit être poursuivi 6 à 9 mois après la rémission symptomatique et 2 ans ou plus pour ceux ayant des facteurs de risque de récurrence (symptômes résiduels, comorbidités psychiatriques ou médicales, sévérité et durée des épisodes, épisodes récurrents et résistants).

1.3.4.2. Tests pharmacogénétiques et suivi thérapeutique pharmacologique

Le CANMAT ne recommande pas de manière systématique des tests pharmacogénétiques et / ou un suivi thérapeutique pharmacologique (surtout pour les antidépresseurs de seconde génération). Ils peuvent être utiles dans certaines circonstances, notamment l'incapacité à tolérer des doses minimales (c'est-à-dire de détecter les métaboliseurs lents), des échecs répétés avec de fortes doses (c'est-à-dire de détecter les métaboliseurs ultra-rapides) et de détecter une mauvaise observance.

1.3.5. Conclusion des différentes recommandations

Un antidépresseur est recommandé dans le traitement des EDC modérés à sévères. **Les ISRS, les IRSNa et les anti- α 2 adrénergiques** sont conseillés en première ligne. Le traitement doit être maintenu 6 à 9 mois après la rémission symptomatique et 2 ans ou plus en cas de risque important de récurrence et de chronicisation. En cas d'échec du traitement initial, plusieurs options sont possibles : augmentation de la posologie de l'antidépresseur, adjonction d'un traitement potentialisateur (lithium, antipsychotique atypique, hormones thyroïdiennes), combinaison avec un autre antidépresseur de classe différente non IMAO ou passer à un autre antidépresseur de même classe ou de classe différente non IMAO.

Un **délai de 2 à 8 semaines** est nécessaires **pour réévaluer le traitement** : 4 à 8 semaines pour l'HAS, 3 à 4 semaines pour le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 4 à 8 semaines pour l'American Psychiatric Association (APA). Seul le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) recommande 2 semaines pour cette évaluation(91).

Les recommandations internationales sont des outils très importants pour les cliniciens. Elles orientent la prise en charge thérapeutique des patients. Cependant, concernant la dépression, plusieurs questions restent encore en suspens :

Quelle molécule choisit-on pour tel patient parmi les classes d'antidépresseurs recommandées en première intention ?

Combien de temps, exactement, doit-on maintenir le traitement antidépresseur ?

En cas d'échec du traitement initial, quelle stratégie choisir pour tel patient ?

Lorsqu'une augmentation de posologie, un switch, une combinaison d'antidépresseurs ou une adjonction d'un potentialisateur est recommandé, quelle molécule choisit-on pour tel patient ?

Ce travail de thèse est fait pour montrer comment le suivi thérapeutique pharmacologique permet de répondre à certaines de ces questions.

	HAS, 2017	NICE, 2009	APA, 2010	CANMAT, 2016
1ère ligne	ISRS IRSNa Anti- α 2	ISRS	ISRS IRSNa, Mirtazapine Bupropion	ISRS IRSNa Agomélatine Bupropion Mirtazapine Vortioxétine
2ième ligne	ATC	IRSNa ATC	IRSNa ATC	ATC Quétiapine Trazodone Moclobémide Lévomilnacipran
3ième ligne	Tianeptine Agomélatine Vortioxétine	IMAO	IMAO	IMAO non-sélectifs
Dernier recours	IMAO			
Délai d'évaluation du traitement	Après 4 à 8 semaines	Après 3 à 4 semaines	Après 4 à 8 semaines	Après 2 à 4 semaines
Durée du traitement (en nombre de mois après la rémission)	Entre 6 mois et 1 an	Au moins 6 mois	Entre 4 et 9 mois	De 6 à 24 mois ou plus

1.4. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est utilisé depuis plus d'une trentaine d'années. Cela consiste à doser la concentration plasmatique d'un médicament, d'interpréter les résultats puis de faire une adaptation personnalisée de la posologie en fonction de ces résultats.

L'objectif du STP est de :

- **Diminuer le taux d'échecs thérapeutiques** (liés à une mauvaise observance, une dose insuffisante ou au profil phénotypique du patient)
- **Diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques** des médicaments (liés à une dose excessive ou au profil phénotypique du patient) (100)

Le STP s'intègre parfaitement dans la logique de la **médecine personnalisée** c.-à-d. choisir pour chaque patient, la molécule adaptée à lui et à sa pathologie et à la dose qu'il faut. Il vise à réduire les échecs thérapeutiques liés à une intolérance ou à une résistance aux médicaments, et donc le fardeau et le coût des troubles affectifs (101).

Un médicament soumis au STP doit présenter à la fois :

- une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que sa relation dose-effet ;
- une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration ;
- une variabilité intra-individuelle faible ou prévisible, au moins à court terme ;
- une zone thérapeutique étroite ;
- une réponse pharmacologique difficilement mesurable par une mesure d'effet (100) (102).

Il est généralement inutile de mesurer les concentrations sanguines des médicaments pour lesquels :

- l'effet clinique est rapidement observable ; ainsi, hors contexte particulier, il n'y a pas lieu de mesurer les concentrations sanguines d'un antihypertenseur alors que son efficacité est facilement contrôlable par la mesure de la tension artérielle ;
- l'effet peut être évalué par une constante biologique (mesure de la glycémie pour l'insuline ou les antidiabétiques oraux ; réalisation d'un INR pour les AVK) (100).

Le STP doit être réalisé en état d'équilibre c.-à-d. 5 demi-vies après la première administration ou après la modification de posologie. Le prélèvement sanguin se fait entre 12 et 16 heures (ou 24 heures, si le médicament est administré en dose journalière unique) après la dernière prise de médicament. Lors d'une modification de la dose et après la prescription d'une co-médication, qui peut inhiber ou accélérer le métabolisme du psychotrope, le TDM ne devrait être effectué que lorsque l'état d'équilibre est de nouveau atteint, mais l'apparition d'effets secondaires du médicament peut justifier le non-respect de ce délai (103).

La mesure de la concentration d'un médicament peut être réalisée à partir d'un échantillon plasmatique, sérique ou de sang total. Le choix de la matrice de dosage (plasma, sérum ou sang total) détermine la nature des tubes à utiliser pour le prélèvement (tube EDTA ou tube sec). Les préleveurs doivent se référer aux modalités de prélèvement et d'acheminement fournies par le laboratoire qui réalisera le dosage. Pour une interprétation adaptée de la concentration obtenue, le laboratoire doit disposer d'informations sur :

- Date et heure exacte du prélèvement
- Date et heure exacte de la dernière prise du médicament
- Schéma d'administration (dose, fréquence, voie)
- Date de début de traitement ou du dernier changement de posologie
- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, grossesse)
- Données médicales (indication du traitement, insuffisances d'organes éliminateurs)
- Co-médications, consommation de tabac ou d'alcool
- Indication du dosage (inefficacité, toxicité, etc.)
- Identité du prescripteur (qui doit être contacté pour l'interprétation) (104)

Par exemple, au CHU de Limoges, le dosage se fait dans le sérum par **chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS)**, une des méthodes les plus performantes. Sauf urgence, le résultat est rendu dans un délai de 7 jours (10 jours au maximum). En termes de coût, le dosage vaut **32,4 euros** (105).

Il existe peu de recommandations générales pour l'utilisation optimale du dosage hormis celles du groupe d'experts AGNP-TDM. Ils ont analysé la littérature concernant les études pharmacocinétiques des psychotropes et celles qui avaient pour but de mettre en évidence une relation taux plasmatiques - effets cliniques du médicament chez des patients psychiatriques (103).

Si l'on se réfère au groupe d'expert AGNP-TDM, le TDM a différentes indications comme résumées ci-dessous (103) .

- Suspicion de non-observance
- Médicaments, pour lesquels le TDM est obligatoire pour des raisons de sécurité (par exemple, lithium)
- Absence ou insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates
- Effets secondaires, malgré l'utilisation de doses généralement recommandées
- Suspicion d'interactions médicamenteuses
- TDM dans le cadre de programmes de pharmacovigilance
- Traitement combiné avec un médicament connu pour ses interactions, dans des situations de comorbidités, de stratégies «d'augmentation», etc.
- Traitement à long terme, traitement prophylactique
- Récurrence malgré une bonne observance et des doses adéquates
- Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament (déficience génétique, multiplication de gènes)
- Enfants et adolescents
- Patients âgés (> 65 ans)
- Patients souffrant d'une maladie somatique pouvant influencer la pharmacocinétique (insuffisance hépatique ou rénale, maladie cardiovasculaire)
- Psychiatrie, médecine légale
- Problèmes survenant après le passage d'une forme originale d'un médicament à une forme générique, et vice versa

Figure 11 : Indications générales pour le TDM des psychotropes, d'après le groupe d'expert AGNP-TDM (103)

Pour chaque molécule, il a été convenu d'un **intervalle thérapeutique de référence** correspondant à une concentration minimale efficace et une valeur seuil de toxicité.

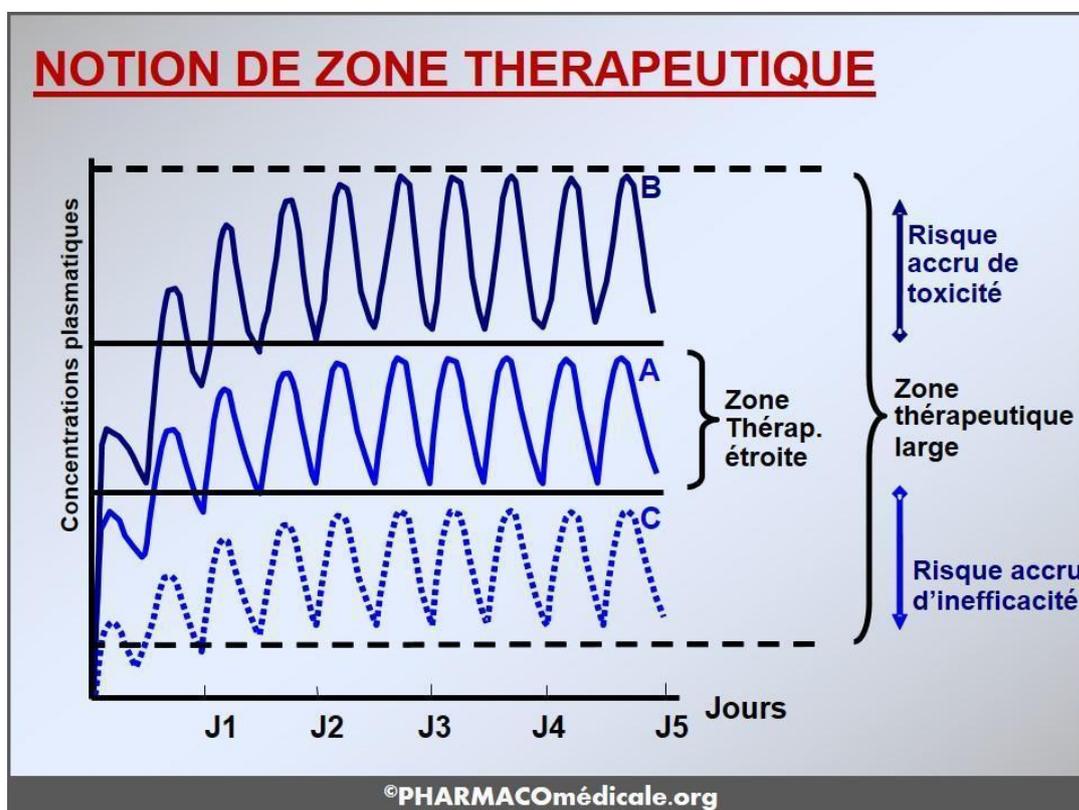


Figure 12 : Zone thérapeutique ou intervalle thérapeutique de référence pour un médicament (68)

Le groupe d'expert AGNP-TDM a également établi **des recommandations du TDM** en fonction du Niveau de preuve allant de 1 à 5.

Tableau 3: Intervalles thérapeutiques de référence pour les psychotropes et niveaux de recommandation de leur STP, d'après le groupe d'experts AGNP-TDM (103)

¹ Les intervalles thérapeutiques de référence sont ceux mesurés dans le plasma ou sérum dans des conditions à l'état d'équilibre (plateau), en principe 12-16 heures après la dernière dose (trough levels).

² Niveaux de recommandations:

1: Fortement recommandé : intervalle thérapeutique de référence établi par plusieurs études.

2: Recommandé : intervalle thérapeutique indicatif. Il est établi par au moins une étude prospective, qu'une bonne réponse thérapeutique est probable aux concentrations plasmatiques recommandées. Rapports sur des intoxications en présence de taux plasmatiques excessifs.

3: Utile : des études rétrospectives et des études de cas suggèrent qu'une réponse thérapeutique favorable est probable, si les taux plasmatiques recommandés sont respectés.

4: Probablement utile : des études pharmacocinétiques (conditions à l'état d'équilibre) ont fourni des taux plasmatiques à des doses thérapeutiques du médicament.

5: Pas recommandé : le TDM ne se justifie pas, du point de vue pharmacologique.

Médicament et métabolite actif	Intervalles thérapeutiques de référence (consensus) ¹	Niveau de recommandations ²	Médicament et métabolite actif	Intervalles thérapeutiques de référence (consensus) ¹	Niveau de recommandations ²
Antidépresseurs			Quétiapine	70-170 ng/ml	3
			Risperidone + 9-hydroxyrisperidone	20-60 ng/ml	2
Amitriptyline plus nortriptyline	80-200 ng/ml	1	Sulpiride	200-1000 ng/ml	3
Citalopram	30-130 ng/ml	3	Thioridazine	200-2000 ng/ml	2
Clomipramine + norclomipramine	175-450 ng/ml	1	Zotépine	12-120 ng/ml	3
Désipramine	100-300 ng/ml	2	Ziprasidone	50-120 ng/ml	4
Doxépine + nordoxépine	50-150 ng/ml	3	Zuclopentixol	4-50 ng/ml	3
Escitalopram	15-80 ng/ml	4	Stabilisateurs d'humeur		
Fluoxétine plus norfluoxétine	120-300 ng/ml	3	Carbamazépine	6-12 µg/ml	2
Fluvoxamine	150-300 ng/ml	4	Lithium	0,5-1,2 mmol/l	1
Imipramine plus désipramine	175-300 ng/ml	1	Valproate	50-100 µg/ml	2
Maprotiline	125-200 ng/ml	3	Anxiolytiques/Hypnotiques		
Miansérine	15-70 ng/ml	3	Alprazolam	20-40 ng/ml	3
Mirtazapine	40-80 ng/ml	3	Buspirone	3 ng/ml	4
Moclobémide	300-1000 ng/ml	4	Clonazépam	20-40 ng/ml	3
Nortriptyline	70-170 ng/ml	1	Diazépam + métabolites	300-400 ng/ml	3
Paroxétine	70-120 ng/ml	3	Lorazépam	10-15 ng/ml	4
Réboxétine	10-100 ng/ml	4	Midazolam	6-15 ng/ml	4
Sertraline	10-50 ng/ml	3	Zolpidem	90-325 ng/ml	5
Tranylcypromine	0-50 ng/ml	5	Zopiclone	60-75 ng/ml	5
Trazodone	650-1500 ng/ml	3	Antipsychotiques		
Trimipramine	150-350 ng/ml	3	Antidementia Drugs		
Venlafaxine + O-déméthylvenlafaxine	195-400 ng/ml	2	Donépézil	30-75 ng/ml	2
Viloxazine	20-500 ng/ml	3	Galantamine	30-100 ng/ml	3
			Mémantine	7-159 ng/ml	4
			Tacrine	7-30 ng/ml	2
			Médicaments pour le traitement d'addictions		
			Acamprosate	30-75 ng/ml	3
			Bupropion	< 100 ng/ml	4
			Clométhiazol	100-5000 ng/ml	5
			Disulfiram	2400 ng/ml	5
			Méthadone	400-800 ng/ml	2
			Méthadone R-méth.	> 250 ng/ml	
			Naltrexone	< 9 ng/ml	4

1.4.1. Profils pharmacologiques

Différents facteurs influencent le métabolisme des médicaments. Parmi eux, on peut citer : le régime alimentaire, l'âge, la prise concomitante de différents traitements, certaines pathologies (insuffisance rénale, insuffisance hépatique) ou encore des **facteurs génétiques** (106). Ces dernières qui s'expriment sous différentes formes (polymorphisme) déterminent les allèles des différents cytochromes intervenant dans la pharmacocinétique (70) (72) (53). Ainsi, pour une même dose de traitement donnée à différents individus, les concentrations plasmatiques peuvent varier **jusqu'à 40 fois** (107).

Ainsi, le polymorphisme génétique des Cytochromes joue un rôle majeur dans les variations individuelles de réponse aux traitements et dans la survenue d'effets indésirables (108).

4 profils phénotypiques ont été identifiés (109):

- Les métaboliseurs **Lents** qui ont un génotype homozygote muté. Leur activité enzymatique est déficitaire. Les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces cytochromes sont alors très importantes avec un risque accru d'effets secondaires et de toxicité.
- Les métaboliseurs **Intermédiaires** dont l'activité enzymatique est réduite.
- Les métaboliseurs **Rapides**. Les deux allèles du gène ont une séquence normale. Ils ont alors une activité enzymatique normale.
- Les métaboliseurs **Ultra-rapides** ont plusieurs copies du gène. Leur activité enzymatique est alors augmentée. Les concentrations plasmatiques des médicaments sont alors basses avec un risque de non réponse aux traitements.

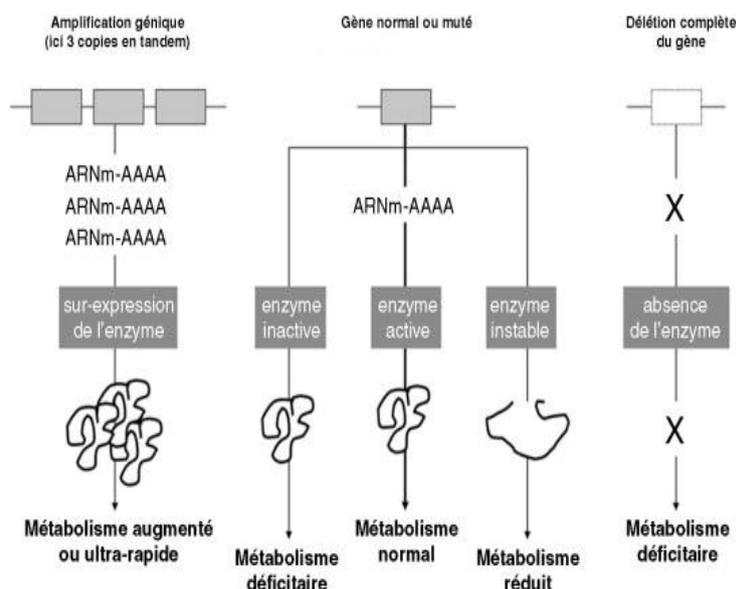


Figure 13 : Mécanismes moléculaires à l'origine d'une anomalie du métabolisme, d'après Allorge et Lorient, 2004 (110)

Les profils phénotypiques sont différents selon les sujets et notamment les ethnies. Ainsi, le métabolisme d'hydroxylation est ralenti chez environ **15% des Chinois, 3% des Suédois et 1% des Espagnols**. Le métabolisme d'acétylation est ralenti chez les **Canadiens, les Esquimaux et les Asiatiques**. Le métabolisme de glucuronisation est moins efficace chez les **Chinois que chez les Caucasiens** (65).

Les concentrations plasmatiques de la substance-mère et de ses métabolites permettent de **prédire le profil phénotypique** du patient (111) et de guider la prise de décision en fonction de la clinique (augmenter la posologie pour des concentrations infra-cliniques, diminuer pour des concentrations supra-cliniques ou passer à un autre antidépresseur). Lorsqu'un switch est décidé, on choisira une molécule métabolisée par un cytochrome différent de celui de la première. Ainsi, on évite une inefficacité ou des effets secondaires lorsque respectivement, le profil phénotypique de ce cytochrome est ultrarapide ou lent.

Par exemple, lorsqu'un patient est traité initialement par de la Paroxétine, métabolisée par le CYP2D6 et qu'un switch est décidé pour cause d'inefficacité, on s'orientera plutôt vers des molécules comme l'Agomélatine (métabolisée majoritairement par le CYP1A2), le Bupropion (métabolisé par le CYP2B6), le Citalopram (métabolisée majoritairement par le CYP2C19, le CYP3A4/5), la Sertraline (métabolisée par le CYP2B6) et on évitera la Clomipramine, la Duloxétine, la Fluoxétine, l'Imipramine, la Maprotiline, la Miansérine, la Mirtazapine, la Venlafaxine (toutes métabolisées par le CYP2D6).

1.4.2. STP des antidépresseurs et toxicité

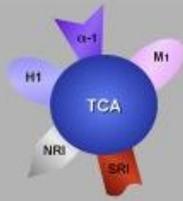
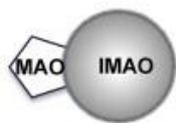
Suite à leur travail de méta-analyse, Lazarou et ses collaborateurs estiment qu'aux USA, en 1994, 2 216 000 patients hospitalisés présentaient des effets indésirables graves et 106 000 des effets indésirables mortels à des médicaments, ce qui faisait de ces réactions entre la 4^e et la 6^e cause de décès (112).

En France, en 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (113) a répertorié **71 130 cas d'effets indésirables** aux médicaments dont **34 387 graves**.

Les problèmes de tolérance aux médicaments sont responsables de **mauvaise observance** ou d'inobservance et d'arrêt prématuré lors d'études cliniques.

Les principaux effets secondaires des antidépresseurs sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Principaux effets indésirables lors de l'administration d'antidépresseurs monoaminergiques, d'après David et Gourion, 2016 (114)

Molécules	Mécanismes d'action	Effets indésirables	
Tricycliques (TCA)	Blocage non sélectif du transporteur sérotoninergique et noradrénergique		Toxicité cardiaque, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, hypotension, gain de poids
Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS)	Blocage sélectif du transporteur sérotoninergique		Nausées, somnolence, vertiges, perte de libido
Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN)	Blocage sélectif du transporteur sérotoninergique et noradrénergique		Troubles gastro-intestinaux, perte de libido, hypertension (fortes doses)
Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)	Inhibition de la Monoamine oxydase		Hypotension orthostatique, Hyper Tension Artérielle paroxystique, rétention urinaire, sédation, céphalées

Les objectifs du Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour les antidépresseurs de première génération sont différents de ceux de seconde génération. En effet, les antidépresseurs Imipraminiques ont une fenêtre thérapeutique étroite avec des risques plus élevés d'interactions médicamenteuses graves tandis que les nouveaux ont un large éventail thérapeutique, mais une relation concentration-effet plasmatique peu claire (115).

S'il n'y a pas de relation claire entre la concentration plasmatique des tricycliques et leur efficacité thérapeutique, il existe, en revanche, une nette corrélation entre la concentration plasmatique et les événements indésirables en particulier les effets indésirables cardiotoxiques et neurotoxiques (116) (46).

Concernant la Maprotiline (MPT), une étude a explorée les relations entre les effets secondaires et les concentrations sériques du MPT et de la Déméthylmaprotiline (DMPT). Les auteurs ont étudié 27 prélèvements sanguins de 15 patients déprimés hospitalisés. Il y avait des corrélations significatives entre les effets secondaires et les taux sériques de MPT et de DMPT. Des effets indésirables bénins sont fréquemment survenus à des concentrations de MPT et de DMPT respectivement supérieures à 130 ng/ml et 70 ng/ml. Des effets indésirables graves sont survenus à des concentrations supérieures à 220 ng/ml pour le MPT et 110 ng/ml pour le DMPT. Des courbes de niveau sérique / effets secondaires presque sigmoïdales sont apparues avec les deux composés (118).

L'administration concomitante de médicaments psychotropes et de médicaments destinés à des maladies non psychiatriques est de plus en plus courante. Pour pouvoir gérer en toute sécurité les schémas thérapeutiques impliquant plusieurs médicaments, le clinicien doit être informé des possibles interactions médicamenteuses. Ces dernières peuvent entraîner une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament en modifiant l'activité sur le site d'action (interaction pharmacodynamique), ou en modifiant les concentrations plasmatiques d'un médicament (interaction pharmacocinétique), ou les deux. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent altérer le métabolisme oxydatif de plusieurs médicaments, notamment les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques. Ces interactions diffèrent selon la molécule, les individus impactés et l'intensité +/- importante des effets indésirables engendrés. Les combinaisons de médicaments doivent donc être évaluées au cas par cas. Les pratiques de gestion standard consistent à ajuster la dose des médicaments tout en surveillant les concentrations plasmatiques lorsque l'index thérapeutique est étroit, et à observer les événements indésirables. Elles permettent ainsi de minimiser l'impact clinique des interactions médicamenteuses potentielles (119).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) inhibent l'agrégation plaquettaire. Ces effets doivent être pris en compte chez les patients à haut risque de saignement gastro-intestinal (antécédents d'ulcère, de cirrhose, prise concomitante d'AINS, d'aspirine). Selon Dall et ses collaborateurs, les odds ratio (OR) ajustés d'hémorragie digestive haute chez les utilisateurs actuels, récents (les 90 jours suivants l'arrêt du traitement) et passés (plus de 90 jours après l'arrêt du traitement) d'ISRS étaient respectivement de 1,67 (IC95% 1,46-1,92), 1,88 (IC95% 1,42-2,5) et 1,22 (IC95% 1,07-1,39). L'OR ajusté pour l'utilisation concomitante d'ISRS et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était de 8,0 (IC95% 4,8-13). L'OR ajusté pour l'utilisation concomitante d'AINS, d'aspirine et d'ISRS était de 28 (IC95% 7,6–103). L'OR ajusté chez les utilisateurs d'inhibiteurs de la pompe à protons était de 0,96 (IC à 95% 0,50-1,82) (120).

En 2014, Unterecker et ses collaborateurs ont étudié les interactions entre l'acide Valproïque et la Doxépine. Ainsi, la concentration sérique de Doxépine + N-doxépine, chez 16 patients ayant reçu une médication à l'acide Valproïque était supérieure ($2,171 \pm 1,482$ ng/ml/mg) à celle observée chez les témoins (traités par Doxépine seule) appariés ($0,971 \pm 0,857$ ng/ml/mg). En conséquence, si une association acide Valproïque et Doxépine est administrée, une posologie prudente est recommandée et un STP doit être effectuée (121).

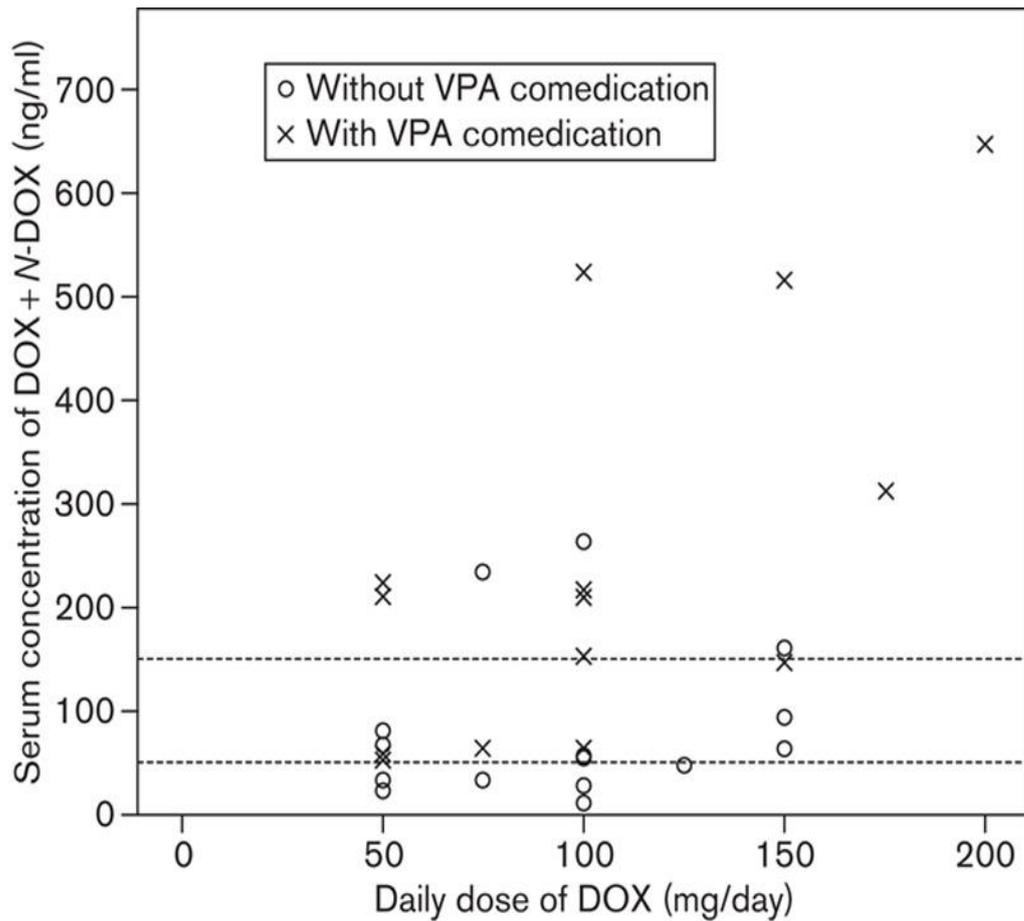


Figure 14 : Concentration sérique de Doxépine + N-doxépine sans ou avec co-médication avec l'acide Valproïque, d'après Unterecker et ses collaborateurs, 2014 (121)

La surveillance des antidépresseurs nous permet d'individualiser les doses de médicaments sur la base d'un traitement rationnel, de minimiser les effets secondaires, de réduire la morbi-mortalité et le coût des soins de santé (122).

1.4.3. Lien entre STP des antidépresseurs et efficacité clinique

Le traitement de la dépression est associé à un taux important d'échec thérapeutique (environ 30% de répondeurs après une première ligne de traitement et 70% après 4 lignes de traitement selon l'étude référence Star-D (123)). Cette résistance est en partie liée à une grande variabilité dans l'expression génétique des cibles impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments antidépresseurs. Le STP renseigne sur la concentration plasmatique de l'antidépresseur et de ses métabolites. Il permet donc de prédire le profil pharmacocinétique du patient du cytochrome concerné (lent, intermédiaire, rapide et ultra-rapide) et la réponse éventuelle au traitement (124).

On part du postulat qu'il existe pour chaque molécule un intervalle thérapeutique (avec une concentration minimale efficace et un seuil de toxicité) dans lequel une réponse thérapeutique est attendue (125).

Plusieurs auteurs ont étudié le lien entre concentration plasmatique et réponse antidépressive. Nous avons choisi ici les travaux qui nous paraissent les plus pertinents pour notre sujet.

1.4.3.1. De Donatis et ses collaborateurs, 2019 (126)

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre la concentration sérique de Duloxétine et la réponse antidépressive.

66 patients souffrant de dépression ont été inclus. Ils ont été tous traités par Duloxétine en monothérapie, à la même posologie à savoir 60 mg par jour pendant 3 mois. Une échelle HDRS-21 a été faite pour tous les patients à l'inclusion puis à 1 et 3 mois pour évaluer la réponse antidépressive. Une analyse de régression linéaire et une régression par les moindres carrés non linéaires ont été utilisées pour estimer l'association entre la concentration plasmatique de Duloxétine et la réponse antidépressive.

Une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de Duloxétine a été mise en évidence (moyenne de $59,96 \pm 53,96$ ng/ml allant de 3 à 320 ng/ml, figure 15) malgré la posologie identique pour tous les patients (60 mg par jour). Cela est probablement dû à la différence d'expression et/ou fonctionnement du CYP1A2 et du CYP2D6 (Isoenzymes de la Duloxétine). De plus, l'activité du CYP1A2 est également influencée par des facteurs environnementaux, tels que la co-médication et le tabagisme. Par conséquent, la forte variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques de Duloxétine pourrait être probablement expliquée par une interaction entre des facteurs environnementaux et les gènes.

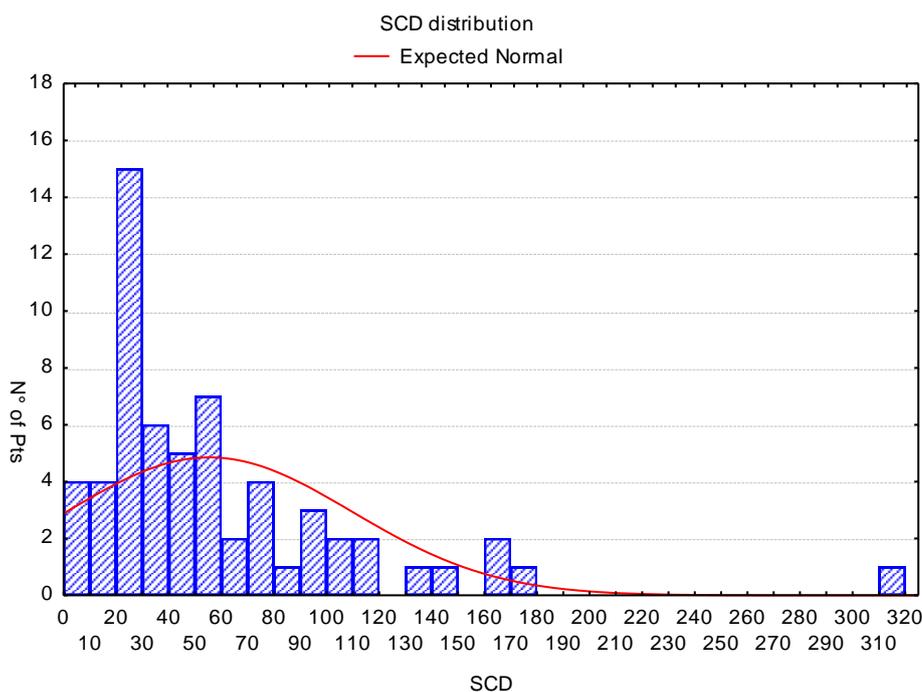
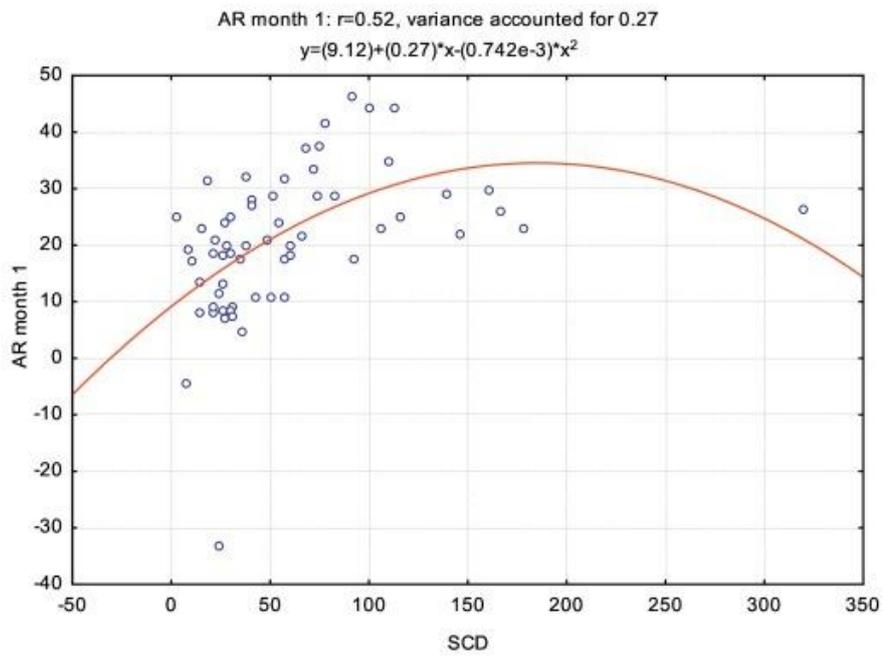


Figure 15 : Répartition des concentrations sériques de Duloxétine (SCD) dans l'échantillon, d'après De Donatis et ses collaborateurs, 2019 (126)

Une forte association entre concentration plasmatique et réponse antidépressive a été trouvée avec une fonction en forme de cloche au 1^{er} et 3^{ème} mois. Néanmoins, dans l'intervalle recommandé qui correspond à des concentrations de 30 à 120 ng/ml, une corrélation plus linéaire entre concentration plasmatique de Duloxétine et réponse clinique a été observée.

Les résultats suggèrent que pour la Duloxétine, l'association entre concentration plasmatique et réponse antidépressive suit probablement une fonction quadratique en forme de cloche avec une réponse antidépressive médiocre avec des concentrations infra-thérapeutiques et une diminution progressive de cette réponse avec des concentrations plus élevées (Figure 16). L'efficacité maximale des antidépresseurs semble nécessiter des valeurs proches de la concentration cible maximale (30 à 120 ng/ml), probablement en raison de la saturation optimale des transporteurs sérotoninergiques et noradrénergiques. En tenant compte de la variabilité interindividuelle élevée observée des concentrations plasmatiques, les auteurs suggèrent que, pour les patients traités par Duloxétine, le STP pourrait être un outil utile pour orienter le traitement en optimisant la posologie orale pour augmenter le taux de réponse antidépressive.

A)



B)

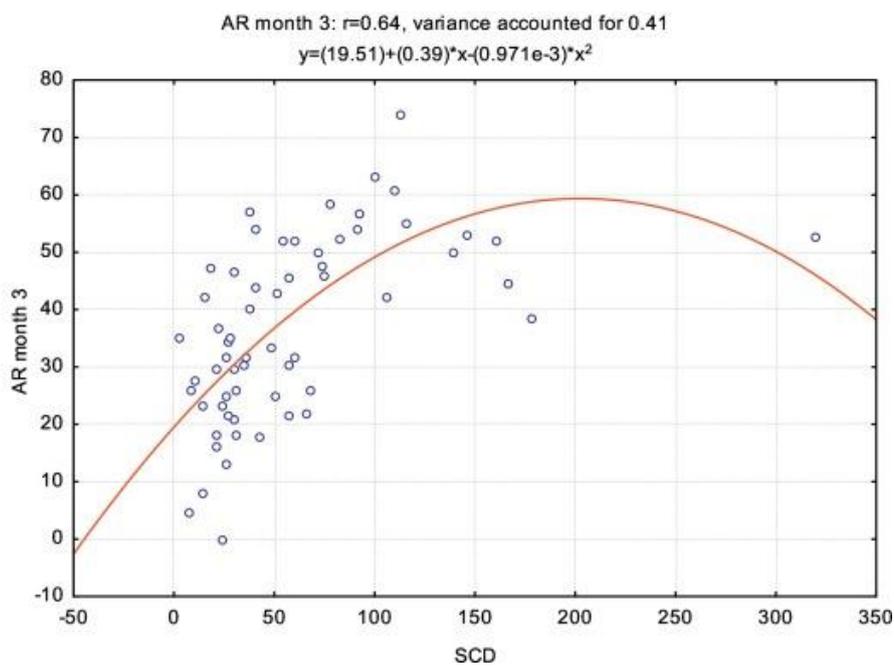


Figure 16 : Relation entre concentration sérique de Duloxétine et réponse antidépressive, d'après De Donatis et ses collaborateurs, 2019 (126)

1.4.3.2. Stamm et ses collaborateurs, 2014 (127)

L'objectif de cette étude était d'évaluer le potentiel prédictif (de l'efficacité antidépressive) à partir du suivi thérapeutique pharmacologique et de l'amélioration précoce, lors d'un traitement par Venlafaxine.

88 patients ont reçu une dose identique de Venlafaxine (225 mg/jour). Les concentrations sériques de Venlafaxine (VEN) et de son métabolite actif, l'O-desméthylvenlafaxine (ODV), ont été mesurées à la 2^{ème} semaine. Des évaluations psychopathométriques continues ont été faites jusqu'à 6 semaines par des évaluateurs indépendants.

Une amélioration précoce était significativement plus fréquente chez les répondeurs à la venlafaxine que chez les non-répondeurs ($p = 0,007$) (réduction du score de 50%, sur une échelle psychopathométrique).

Les taux sériques de ODV étaient significativement plus élevés chez les répondeurs (test t; $p = 0,006$). Les taux sériques de VEN, la somme VEN + VOD et le rapport ODV/VEN ne l'étaient pas. De plus, les patients ayant présenté une réponse précoce associée à un taux sérique d'ODV supérieur à la médiane de 222 ng/ml étaient significativement plus susceptibles d'obtenir une réponse complète (modèle logistique binaire; $p < 0,01$). La sensibilité (84% pour la réponse précoce) et la spécificité (81% pour la combinaison de la réponse précoce et de la surveillance thérapeutique) étaient suffisantes pour être considérées comme un instrument de dépistage raisonnable.

Ces résultats indiquent que l'amélioration précoce et la concentration sérique en ODV après 2 semaines de traitement sont prédictives de la réponse thérapeutique et peuvent donc être utilisées pour guider l'utilisation de la Venlafaxine.

1.4.3.3. Florio et ses collaborateurs, 2017 (128)

Dans la présente étude, l'objectif était d'étudier l'association entre la concentration sérique d'Escitalopram (SCE) et la réponse antidépressive (AR).

70 patients présentant un EDC traité par Escitalopram en monothérapie ont été recrutés et suivis pendant trois mois. L'échelle de dépression, l'HAMD-21 a été faite au début, au 1^{er} et 3^{ème} mois, pour évaluer la réponse antidépressive. La SCE a été mesurée à l'état d'équilibre.

Une association entre la SCE et l'AR a été trouvée au 1^{er} ($p < 0,001$) et au 3^{ème} mois ($p = 0,0003$) excluant également 3 patients ayant une SCE égale à 0. Fait intéressant, en excluant les patients présentant une SCE < 20 ng/ml, c'est-à-dire avec une SCE inférieure au seuil thérapeutique présumé, ces associations ont disparu.

Les résultats suggèrent que pour l'Escitalopram, l'association entre la concentration plasmatique et la réponse antidépressive résulte probablement d'une fonction presque asymptotique (Figure 17). La réponse antidépressive est médiocre avec des concentrations infra-thérapeutiques et stable aux concentrations thérapeutiques. Ainsi, lorsqu'un patient atteint la plage thérapeutique de concentration plasmatique, une augmentation supplémentaire de la posologie de l'Escitalopram semble inutile.

Dans cette étude, les profils de métaboliseurs n'ont pas été étudiés.

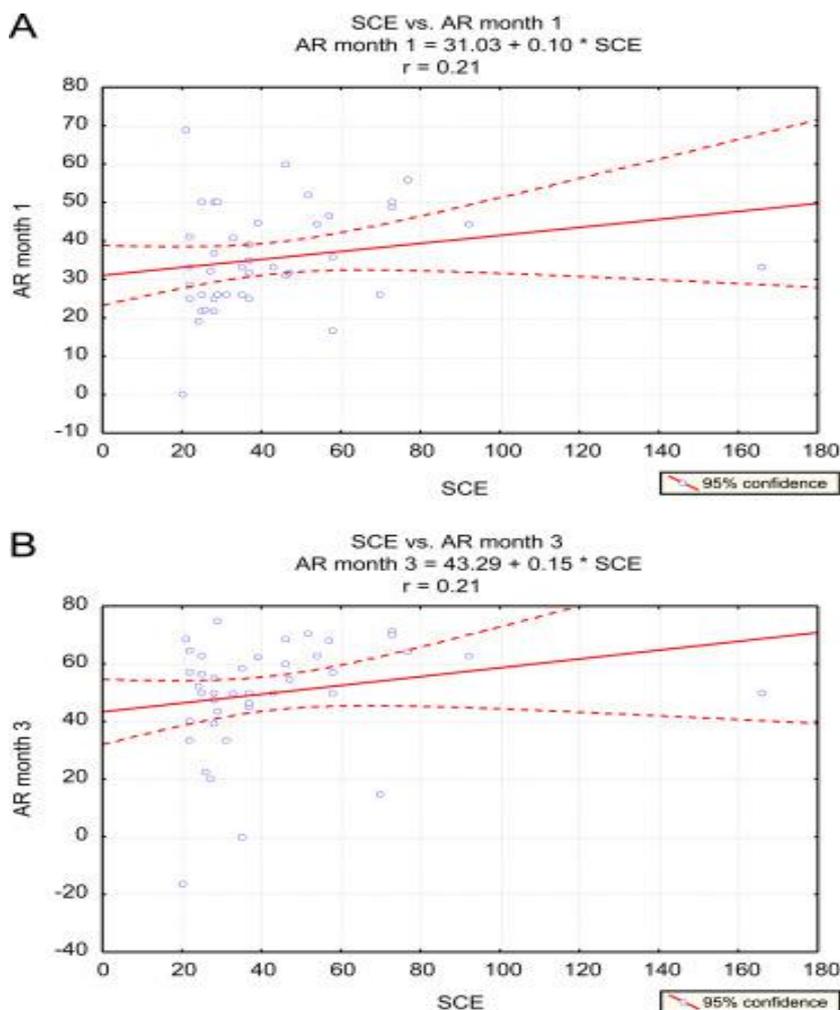


Figure 17 : Association entre concentration sérique d'Escitalopram (SCE) et réponse antidépressive (AR) au 1^{er} et 3^{ème} mois, d'après Florio et ses collaborateurs, 2017 (128)

1.4.3.4. Ostad Haji et ses collaborateurs, 2013 (129)

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les niveaux seuils pour les concentrations sériques de Citalopram et l'amélioration clinique au début du traitement afin de prédire une réponse ultérieure et le pouvoir prédictif de ces mesures.

Les patients hospitalisés présentant un trouble dépressif selon la CIM-10 et ayant reçu du Citalopram ont été inclus. La psychopathologie a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation de la dépression (HAMD-17). Les concentrations sériques de Citalopram ont été mesurées toutes les semaines.

L'analyse a porté sur 55 patients hospitalisés. L'analyse des caractéristiques de fonctionnement du récepteur a révélé pour le Citalopram, une concentration sérique de 53 ng/ml au 7^{ième} jour et une amélioration clinique de 24% sur l'échelle HAMD-17 au 14^{ième} jour, correspondant à des valeurs seuils significatives, permettent de prédire la réponse après 5 semaines de traitement. Les deux mesures prises ensemble prédisent la réponse à la semaine 5 avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 85% avec un odd-ratio de 14,6.

Il a été conclu, par les auteurs, que le traitement par Citalopram doit être guidé par l'évaluation des symptômes au début et au 14^{ième} jour et par la détermination de la concentration sérique au 7^{ième} jour.

1.4.3.5. Asberg et ses collaborateurs, 1971 (130)

La relation entre la concentration plasmatique de Nortriptyline et son effet thérapeutique, après deux semaines de traitement a été étudiée chez 29 patients hospitalisés en psychiatrie.

La dépression endogène a été diagnostiquée chez tous les patients. L'amélioration des symptômes dépressifs a été estimée comme une réduction du score sur une échelle d'évaluation basée sur un entretien psychiatrique.

L'amélioration n'était pas corrélée au sexe ou à l'âge du patient. Il existait une relation curviligne entre le taux plasmatique de Nortriptyline et son effet thérapeutique. L'amélioration était plus importante dans l'intervalle des concentrations plasmatiques intermédiaires (entre 50 et 139 ng de Nortriptyline/ml de plasma) et réduite à des concentrations plasmatiques plus basses ou plus élevées. Ce type de relation peut être dû à la double action des antidépresseurs tricycliques qui a été trouvée lors d'expérimentations animales. Aux doses plus importantes, un blocage du récepteur monoaminergique est ajouté au blocage de la recapture de la monoamine.

Cette étude suggère donc deux raisons possibles d'un échec thérapeutique avec la Nortriptyline : un taux plasmatique trop bas ou trop élevé. La grande variabilité pharmacocinétique inter-

individuelle rend la prévision du taux plasmatique à partir de la posologie du médicament pratiquement impossible. Par conséquent, la surveillance des taux plasmatiques peut être un moyen d'accroître l'efficacité du traitement par Nortriptyline.

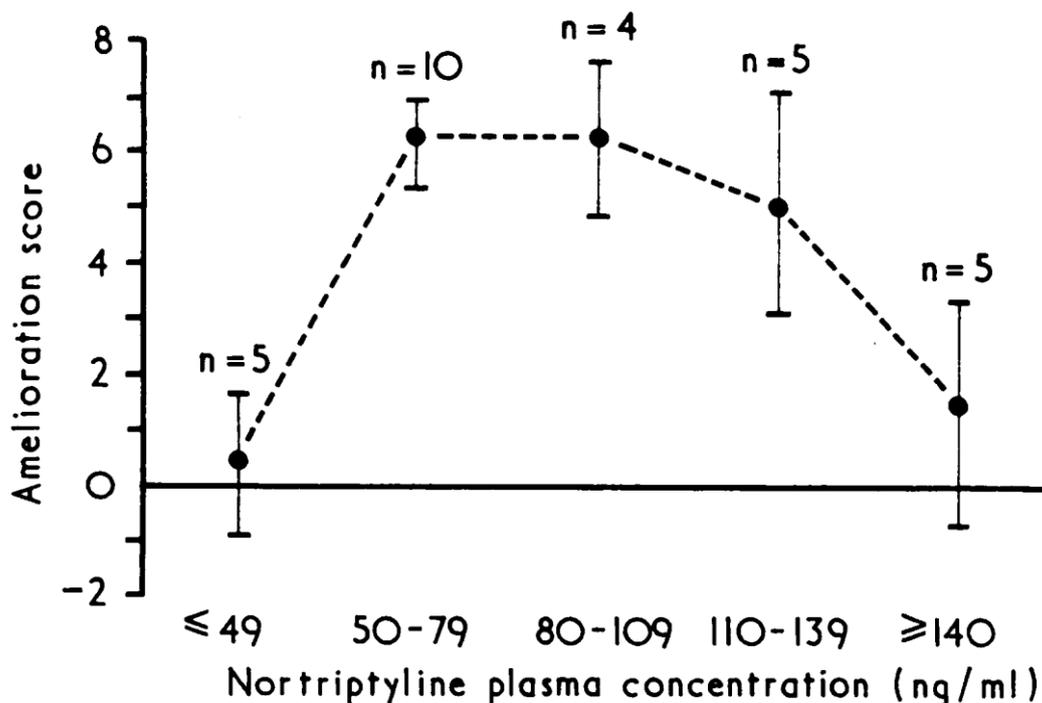


Figure 18 : Relation entre le taux plasmatique de Nortriptyline et son effet thérapeutique, d'après Asberg et ses collaborateurs, 1971 (130)

1.4.3.6. Risch et ses collaborateurs, 1979 (131)

Les auteurs ont examiné de manière critique la littérature concernant la relation entre les taux plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques et leur efficacité clinique.

Les résultats disponibles suggèrent une relation curviligne entre les taux plasmatiques de Nortriptyline et l'efficacité antidépressive chez les patients présentant une dépression endogène. L'efficacité thérapeutique maximale est obtenue avec des taux plasmatiques de Nortriptyline entre 50 et 175 ng/ml.

Les données sur l'Imipramine corroborent une relation linéaire entre les taux plasmatiques d'Imipramine et de Déméthylimipramine et la réponse clinique chez les patients présentant une dépression endogène.

Pour l'Amitriptyline, les données disponibles corroborent une relation significative entre les concentrations plasmatiques d'Amitriptyline et de Nortriptyline et l'efficacité antidépressive mais il n'est pas clair si cette relation est linéaire ou curviligne.

Pour les autres antidépresseurs : Protriptyline, Desméthylimipramine, Coxépine, Clomipramine, Maprotiline et Butriptyline, une relation significative reste à clarifier.

Les auteurs estiment que la surveillance régulière des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques est une méthode utile pour optimiser l'efficacité thérapeutique et prévenir les effets secondaires indésirables, ainsi que pour assurer une bonne observance au traitement.

D'après Braithwaite, il existe un certain nombre de situations cliniques dans lesquelles la surveillance du taux plasmatique des tricycliques est utile : une réponse clinique inadéquate, des effets secondaires / une toxicité, une pathologie médicale sous-jacente, une suspicion de mauvaise observance et enfin, un traitement prescrit au long cours. De telles mesures constituent un moyen relativement simple et peu coûteux de maximiser les avantages du traitement médicamenteux et un moyen d'adapter les doses de médicaments aux besoins individuels (132).

1.4.4. Conclusion et synthèse de ces différentes études

Les différentes études retenues ont mis en évidence une corrélation entre la concentration plasmatique et la réponse antidépressive pour plusieurs antidépresseurs de classe et de profil pharmacocinétique différents (Citalopram, Escitalopram, Venlafaxine, Duloxétine, Nortriptyline, Imipramine, Déméthylimipramine et Amitriptyline). Elles suggèrent que le Suivi Thérapeutique Pharmacologique peut être pratiqué de manière systématique au vu de ses avantages qui sont de maximiser les chances de réponse et de rémission, de minimiser les effets secondaires potentiels et également en raison de son faible coût (32,4 euros, en France pour le dosage d'un médicament ciblé).

Ces études présentent, cependant, certaines limites telles que des échantillons souvent faibles, un nombre de sujets nécessaires non calculé en amont, des profils de métaboliseurs très peu étudiés ou des éléments influençant la concentration plasmatique comme le tabac, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale non pris en compte.

Malgré ces limites, ces études peuvent être considérées comme fiables mais les résultats doivent être confirmés par d'autres études plus étendues.

Deuxième partie : l'apport de l'utilisation du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression

2.1. Contexte, justification scientifique et description générale

2.1.1. Hypothèse

La dépression est une **maladie psychiatrique** entrant dans la catégorie des **troubles de l'humeur**.

On estime qu'elle touche **1 personne sur 5** au cours de la vie. Elle est également un facteur de risque important de suicide, **entre 5 et 20% des cas** (selon un rapport de l'académie de médecine, en 2014) (3).

La dépression peut être efficacement traitée par les antidépresseurs. Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** et les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline** constituent les traitements de première ligne du fait de leur bon profil de tolérance.

Cependant, l'efficacité n'est pas immédiate et elle s'évalue dans un délai de **4 à 8 semaines** selon les recommandations (15). De plus, **le taux de rémission** après une première ligne de traitement est d'environ **30% et de 70%** après une quatrième ligne (123), ce qui pose un problème de prédiction du succès du traitement qui ne sera adapté que plus tard.

La réponse thérapeutique d'un médicament dépend entre autre de la **pharmacodynamie et de la pharmacocinétique**.

La pharmacodynamie correspond à **l'effet biologique cible** (53).

La pharmacocinétique comprend : **l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion**.

Les médicaments administrés par voie orale sont métabolisés dans **l'intestin puis le foie** doté d'un **équipement enzymatique**. Parmi ceci, on peut citer le **Cytochrome P450** (CYP P450), composé de plusieurs enzymes dont CYP1A2, **CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5** (67). Plus de **30 iso-enzymes** et plus de **350 allèles** différents du CYP ont été identifiés (53). Ce **polymorphisme génétique** explique la **grande variabilité interindividuelle** de ces cibles impliquées dans la pharmacocinétique des médicaments. Il en résulte alors une **activité enzymatique plus ou moins importante** déterminant **l'efficacité et la tolérance** du médicament.

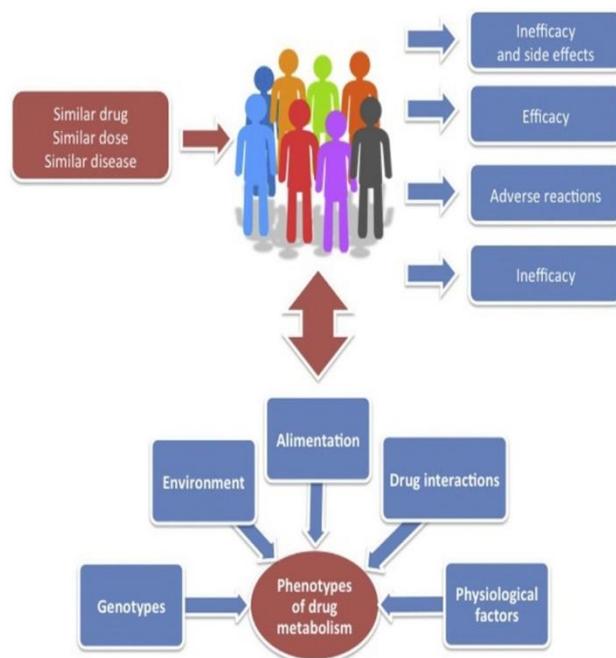


Figure 19 : Variabilité interindividuelle de la relation dose/effet, d'après Lloret-Linares et ses collaborateurs, 2017 (133)

Les psychotropes métabolisés par les CYP peuvent à leur tour interférer avec eux et avoir un effet inducteur ou inhibiteur. Ils induisent alors des interactions médicamenteuses.

Un inducteur peut augmenter la synthèse de certaines enzymes métabolisant des médicaments et ainsi augmenter leurs éliminations (diminution de l'effet clinique). A l'inverse, **un inhibiteur** peut inhiber l'action de certaines enzymes et ralentir le métabolisme de certains médicaments. Cela a pour conséquence l'augmentation de la concentration plasmatique avec un risque de surdosage et d'effets secondaires (67).

Les CYP sont également impliqués dans le métabolisme des acides gras, du cholestérol, de la vitamine D, des hormones stéroïdiennes, de la détoxification du tabac, des polluants, des pesticides (53).

Le **phénotype pharmacocinétique** d'un individu peut être déterminé grâce à la concentration plasmatique du médicament. On distingue 4 profils : les métaboliseurs **lents** (5 à 10%), **intermédiaires** (10 à 15% des caucasiens), **rapides** (65 à 80% des caucasiens) et **ultra-rapides** (1 à 10% des caucasiens) (69). Cela explique qu'après une première ligne de traitement, seul **1/3 des patients sont répondeurs** (134).

Le **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)** des psychotropes à des fins thérapeutiques (Therapeutic Drug Monitoring (TDM)) a été introduit il y a plus d'une **trentaine d'années** (103). Cela consiste à doser la **concentration plasmatique** des médicaments, d'interpréter les résultats puis d'**adapter la posologie** en fonction de ces résultats (100).

Le STP peut avoir différentes indications :

- Suspicion de non-observance
- Médicaments à index thérapeutique étroit (par exemple, le Lithium)
- Absence ou insuffisance de réponse avec des doses de médicaments adéquates
- Effets secondaires avec des doses de médicament généralement recommandées
- Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament
- Patients âgés de plus de 65 ans
- Maladies somatiques pouvant influencer la pharmacocinétique (insuffisance hépatique, insuffisance rénale) (103).

Le STP est un outil intéressant, permettant de guider l'utilisation des antidépresseurs et de prédire éventuellement leur efficacité clinique (127). Son objectif est d'optimiser le rapport bénéfice/risque (104) (135).

Plusieurs travaux ont mis en évidence un **lien** entre la **concentration plasmatique** des antidépresseurs et **leur efficacité** ou **leur tolérance** clinique mais **pas de causalité**. Par exemple, une concentration plasmatique du Citalopram à J7 **supérieure à 53 ng/ml** et une **amélioration clinique de 24%** mesurée par l'HDRS-17 à J14 sont prédictives de la réponse clinique à la cinquième semaine avec une sensibilité 73% et une spécificité 85% (129).

Il a également été démontré pour le Citalopram, qu'un **taux plasmatique supérieur à 50 ng/ml** est **prédictif de réponse** ultérieure et que **le TDM est rentable en coût** en raison d'une **durée d'hospitalisation plus courte** (136).

Un modèle d'algorithme de prise en charge intégrant le STP et la pharmacogénétique a été proposé (137) (138) . Le STP y est recommandé après la **deuxième ligne de traitement**.

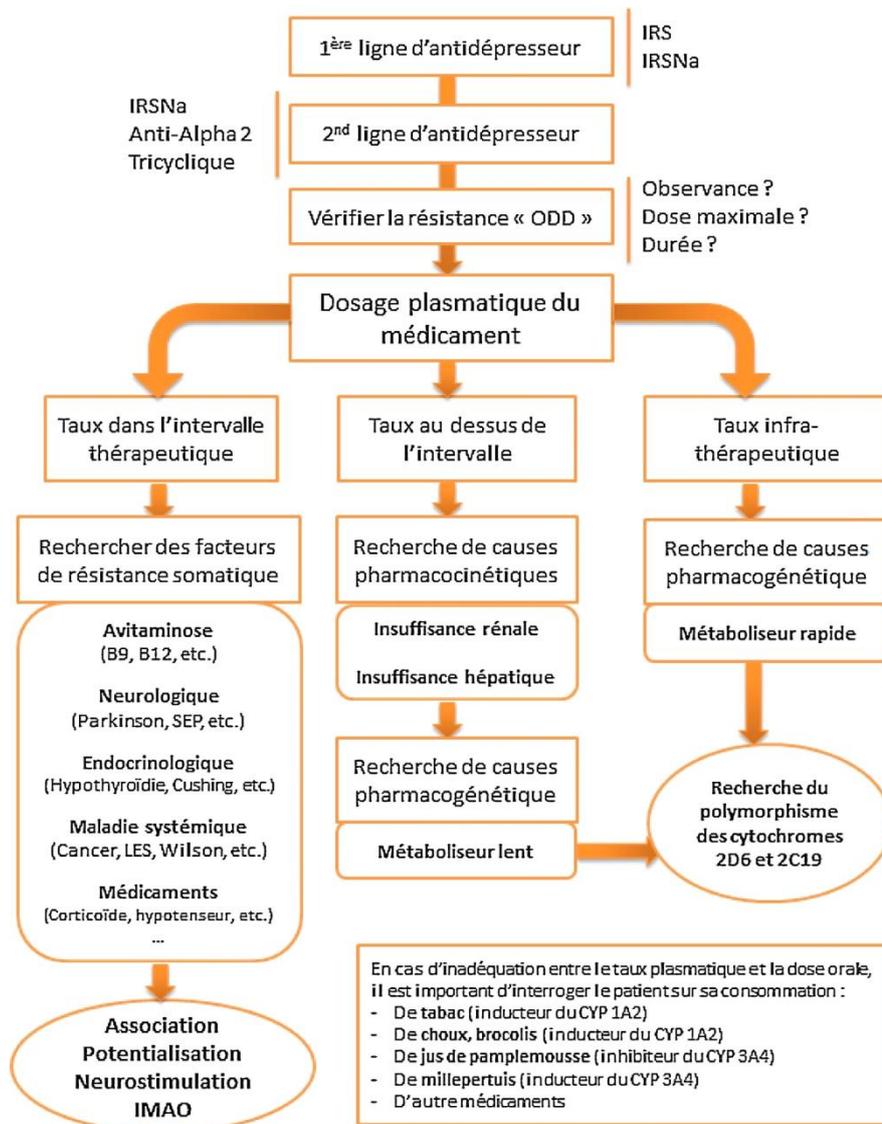


Figure 20 : Algorithme intégrant la pharmacogénétique et les dosages plasmatiques des médicaments pour le traitement d'un épisode dépressif résistant, d'après Bourla et ses collaborateurs, 2018 (138)

2.1.2. Justification des choix méthodologiques

L'étude sera composée de patients traités par antidépresseurs mis en place avant l'hospitalisation au CH Esquirol. Il n'y aura **pas de distinction entre les différentes molécules** étant donné que leur efficacité clinique semble identique.

L'échantillon sera divisé en **2 groupes** : intervention et contrôle. Cela nous permettra d'avoir des éléments de comparaison.

L'échelle HDRS-17 sera utilisée afin d'avoir une évaluation quantitative de l'intensité de la dépression. C'est l'une des échelles de référence mondiale. Un score seuil de 17 est généralement utilisé comme critère d'inclusion dans les études cliniques (16).

Dans le groupe intervention :

J0 correspond au jour du **dosage plasmatique de l'antidépresseur** et donc l'inclusion sera faite ce jour-là.

Une **HDRS-17** sera faite avant l'inclusion afin d'avoir une valeur de référence puis à J0, J15, J21 et J28 pour évaluer la réponse antidépressive.

Une **CGI** sera également faite à J15, J21 et J28.

Une échelle **PRISE-M** sera faite à J15 puis J28 afin d'évaluer la tolérance des traitements.

Les temps d'évaluation sont fixés comme tel car :

- J0 : évaluation de référence ; normalement l'état d'équilibre de la molécule c.-à-d. 5 demi-vies est déjà atteint (traitement instauré au moins 4 semaines avant l'inclusion)
- J15 : une amélioration clinique après 2 semaines (par rapport au début de l'étude) de traitement est prédictive d'une réponse thérapeutique future
- J21 : une amélioration clinique après 2 semaines (pour ceux qui ont eu une adaptation thérapeutique à $J7 \pm 2$ après réception des résultats du dosage plasmatique) de traitement est prédictive d'une réponse thérapeutique future (52)
- J28 : délai minimal d'après les différentes recommandations pour évaluer l'efficacité du traitement antidépresseur

Dans le **groupe intervention**, la concentration plasmatique de l'antidépresseur déterminera la suite de la prise en charge à $J7 \pm 2$ (généralement, date de retour des résultats). Avant cette date, aucune adaptation thérapeutique ne sera faite. On considérera 3 cas de figure :

- Concentration **en zone cible** : l'antidépresseur est alors inefficace, dans ce cas, on change de molécule en tenant compte du profil phénotypique du patient
- Concentration **infra-clinique** : augmentation de la posologie (selon le schéma prévu dans le Vidal ou la notice du produit)
- Concentration **supra-clinique** : L'antidépresseur est inefficace et il existe un risque d'effets indésirables ; on change de molécule en tenant compte du profil phénotypique du patient

Dans le groupe contrôle :

La prise en charge des patients sera guidée par la pratique habituelle du psychiatre de l'unité (comme en pratique courante). Il n'y aura pas de dosage plasmatique. Cependant, les échelles **HDRS-17, CGI et PRISE-M** seront faites au même moment dans les deux groupes afin de pouvoir faire les différentes comparaisons.

Ces différentes informations seront données aux psychiatres des différentes unités.

2.1.3. Rapport bénéfice-risque

L'étude ne comporte **aucun risque pour les patients**

Le bénéfice attendu sera une meilleure prise en charge des patients et une homogénéisation des pratiques.

2.1.4. Retombées attendues

Nous attendons **un apport significativement positif** du dosage plasmatique des antidépresseurs à l'admission dans la prise en charge de la dépression à savoir :

- **Augmenter** le pourcentage de patients **répondeurs**.
- **Guider le choix de l'antidépresseur lors d'un switch**
- Avoir une **meilleure tolérance et efficacité** lors d'une augmentation des posologies (monitoring des traitements)
- Ainsi, sa réalisation pourrait entrer dans la **pratique clinique courante** des psychiatres du CH Esquirol de Limoges.

2.2. Objectifs de l'étude

2.2.1. Objectif principal

Démontrer que l'usage du dosage plasmatique des antidépresseurs, dès l'admission du patient en hospitalisation, permet augmenter la proportion de patients répondeurs à J28, sur l'échelle Hamilton (HDRS-17) par rapport à un groupe contrôle (sans dosage d'antidépresseur).

2.2.2. Objectifs secondaires

Comparer les scores à l'échelle HDRS-17, les scores au CGI, à J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

Comparer les taux de rémission sur l'échelle HDRS-17, à J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

Comparer la tolérance au traitement sur l'échelle PRISE-M, à J15 puis J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

2.3. Matériel et méthodes

2.3.1. Schéma de la recherche

Il s'agit d'une **étude clinique de supériorité cas/témoin en groupe parallèle**. Elle se déroulera dans les unités de la filière des troubles de l'humeur du Centre Hospitalier Esquirol de Limoges.

2.3.2. Méthodes pour la randomisation

La randomisation se fera par tirage au sort.

La liste de randomisation est réalisée à l'Unité de recherche et de neurostimulation. Un numéro de randomisation est attribué à chaque personne dans l'ordre d'entrée dans le protocole. Ce numéro assigne la personne à l'un ou l'autre des groupes intervention ou bien contrôle.

Le tirage au sort est réalisé le jour de l'inclusion.

Une carte de participation sera donnée au participant qui comportera :

- Nom et numéro d'étude, noms du promoteur et de l'investigateur, et leurs coordonnées,
- Nom et prénom du participant, et numéro d'inclusion
- Date de début de participation et dates prévues des évaluations

2.3.3. Population étudiée

2.3.3.1. Critères d'inclusion

Groupe intervention et groupe contrôle :

Patients âgés de 18 à 65 ans, traités par un antidépresseur introduit **au moins 4 semaines avant** leur hospitalisation au CH Esquirol de Limoges.

Prise en charge en hospitalisation, **dans une unité de la filière des troubles de l'humeur du CH Esquirol.**

Diagnostic d'Épisode dépressif caractérisé (EDC) évolutif confirmé par un psychiatre à partir des critères du DSM-5.

Score à l'échelle Hamilton (**HDS-17**) **supérieur à 16**

Patient consentant à l'étude sans mesure de protection

2.3.3.2. Critères de non inclusion

Seront exclus pour les deux groupes, les patients entrant dans ces différentes catégories :

- **Comorbidités psychiatriques graves** : schizophrénie et troubles psychotiques apparentés, trouble de l'usage de toxiques évolutif (dernière consommation remontant à moins de 3 mois)
- Patients traités par un antidépresseur dont la technique du dosage plasmatique n'est pas disponible au CHU de Limoges (**Vortioxétine**)
- **Affections médicales graves non contrôlées nécessitant une prise en charge somatique** : insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance rénale terminale, infarctus du myocarde récent

2.3.3.3. Modalités de recrutement et nombre de sujets nécessaires

Le recrutement des patients traités par antidépresseurs aura lieu dans les unités de la filière des troubles de l'humeur (Dide, Laborit, Widlöcher) par les psychiatres et les internes de psychiatrie. Ils seront sollicités au préalable.

On attend une non-réponse ou une réponse partielle chez environ 60% des sujets inclus (INSERM, 2014).

L'étude préliminaire de M Benjamin Laplace réalisée, sur l'unité Widlöcher, au CH Esquirol, du 1 Novembre 2017 au 30 décembre 2018, rapporte un impact du dosage plasmatique en terme de variation du traitement antidépresseur chez 60% de son groupe (139).

Si on considère que 60% des non répondeurs minimum verront la conduite à tenir pharmacologique modifiée par le dosage plasmatique, on peut donc attendre un impact sur environ 40% du groupe intervention (60% de 60%).

En considérant que les changements de traitement effectués dans le groupe contrôle se feront au hasard ou au grès des habitudes du praticien, on peut estimer que la différence attendue en terme d'amélioration du nombre de répondeurs sera de 20% (40% ÷ 2).

Sur la base d'un **risque alpha de 5%**, d'une puissance de 80%, d'une différence de proportion de 20% entre le groupe intervention et le groupe contrôle, il est nécessaire de recruter 97 sujets dans chaque groupe soit 194 personnes évaluables au total. En prévision d'une proportion de patients perdus de vue de 10%, **le nombre total de sujets à recruter est de 214.**

Les dosages plasmatiques ainsi que les scores de Hamilton, CGI et PRISE-M seront faits lors de l'hospitalisation selon un agenda précis.

Une note d'information sera remise à chaque patient précisant l'objectif, le déroulement, les bénéfices et risques attendus de l'étude (cf. annexe).

Tous les antidépresseurs seront dosés à l'exception du Vortioxétine.

2.3.4. Traitement(s)/stratégie(s)/procédure(s) de la recherche

2.3.4.1. Description

Tous les patients consentant et respectant les critères d'inclusion et d'exclusion seront éligibles.

Une randomisation sera alors faite et les deux groupes seront constitués.

Les données recueillies seront :

- Âge
- Sexe
- Antécédents médicaux : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
- Antécédents psychiatriques personnels : EDC, trouble de la personnalité
- Consommations de toxiques, tabagisme
- Historique des traitements antidépresseurs
- Liste des traitements actuels
- Troubles psychiatriques comorbides : trouble anxieux
- La concentration plasmatique
- La décision prise avec ou sans dosage: adaptation (augmentation ou diminution de posologie, switch, adjonction de traitement) ou abstention
- Les différents scores HDRS-17, CGI et PRISE-M

Une évaluation par l'**HDRS-17** sera faite à J0 dans les deux groupes par un psychiatre ou un interne de psychiatrie.

Le dosage plasmatique des antidépresseurs sera fait à J0 dans le groupe intervention et orientera la suite de la prise en charge. En fonction de la concentration plasmatique, **des adaptations thérapeutiques pourront avoir lieu à J7 ± 2** (± une semaine pour la réception des résultats)

- Concentration infra-clinique : augmentation de la posologie
- Concentration normale : changement d'antidépresseur
- Concentration supra-clinique : changement d'antidépresseur

A J15 puis J21 et J28, une **CGI** ainsi qu'une **HDRS-17** seront faites dans les deux groupes.

Une échelle **PRISE-M** sera faite, à **J15 et J28** dans les deux groupes.

2.3.4.2. Traitement(s)/stratégie(s)/procédure(s) de la recherche

Les différentes échelles utilisées seront :

HDRS-17 : pour une évaluation quantitative de la dépression

CGI : pour mesurer l'amélioration clinique globale

PRISE-M : afin d'évaluer la tolérance des traitements

Le dosage sanguin sera prescrit par le psychiatre ou l'interne de l'unité et fait par un(e) IDE du service. Ensuite, le prélèvement sera acheminé dans des poches dédiées, à température ambiante, au laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges, par le service de transport du CH Esquirol, comme tous les autres prélèvements faits dans l'établissement. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem est utilisée comme méthode d'analyse.

Les échantillons de sang seront gardés avec l'accord des patients pour une analyse pharmacogénétique dans un second temps pour une autre étude.

2.3.5. Critères de jugement

2.3.5.1. Critère de jugement principal

Différence des taux de répondeurs sur l'échelle HDRS-17, à J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

2.3.5.2. Critères de jugement secondaires

Différence de scores sur l'échelle HDRS-17, sur l'échelle CGI, à J28, entre les 2 groupes

Différence des taux de rémission à l'échelle HDRS-17, à J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

Différence de score sur l'échelle PRISE-M, à J15 puis J28, entre le groupe intervention et le groupe contrôle

2.3.6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont présentées sous la forme de moyenne +/- écart type. Les variables qualitatives sont présentées sous la forme d'effectifs (et pourcentages).

Les comparaisons entre groupe des variables qualitatives, notamment des proportions de patients répondeurs ou en rémission entre le groupe intervention et le groupe contrôle seront faites avec **le test de chi2 ou le test exact de Fischer** en cas d'effectifs faibles.

Les comparaisons de variables quantitatives, notamment entre les scores à l'HDRS-17 et au PRISE-M entre le groupe intervention et le groupe contrôle seront faites avec **le test paramétrique t de Student** ou **le test non paramétrique U de Mann-Whitney** selon les effectifs.

Les analyses ont été réalisées avec **le logiciel SPSS version 25.0.0 (IBM®)** et la significativité est retenue pour une valeur de **p < 0,05**.

2.3.7. Déroulement de l'étude

2.3.7.1. Calendrier de l'étude

Début des inclusions : dès l'obtention des autorisations légales

Durée de la période d'inclusion : cela dépendra du nombre de sujets de l'étude et du temps nécessaire pour les inclure

Durée de participation théorique de chaque patient : 1 mois

Durée totale de la recherche (de l'inclusion du premier patient à la dernière visite du dernier patient) : 1 mois après l'inclusion du dernier patient

2.3.7.2. Tableau récapitulatif du suivi des patients

GROUPE INTERVENTION	J0	J7±2	J15	J21	J28	
<i>HDRS-17</i>	X		X	X	X	
<i>CGI</i>			X	X	X	
<i>PRISE-M</i>			X		X	
<i>Dosage plasmatique</i>	X					
<i>[] plasmatique</i>		X				
<i>Décision prise</i>		X				

GROUPE CONTRÔLE	J0	J7±2	J15	J21	J28	
<i>HDRS-17</i>	X		X	X	X	
<i>CGI</i>			X	X	X	
<i>PRISE-M</i>			X		X	
<i>Dosage plasmatique</i>						
<i>[] plasmatique</i>						
<i>Décision prise</i>	X					

2.3.7.3. Visite de pré-inclusion

Tous les patients entrant dans les unités de la filière des troubles de l'humeur et répondant aux critères prédéfinis seront concernés. Une explication concernant l'étude leur sera délivrée et une note d'information donnée. Un délai de réflexion d'un jour leur sera accordé avant une éventuelle inclusion.

2.3.7.4. Visite d'inclusion

Recueil du consentement :

Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient.

L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.

A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Lors de la visite d'inclusion sera ouvert le dossier de recueil de données qui regrouperont :

- Âge
- Sexe
- Antécédents médicaux : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
- Antécédents psychiatriques personnels : EDC, trouble de la personnalité
- Consommations de toxiques, tabagisme
- Historique des traitements antidépresseurs
- Liste des traitements actuels
- Troubles psychiatriques comorbides : trouble anxieux
- La concentration plasmatique de l'antidépresseur
- La décision prise : adaptation (augmentation ou diminution de posologie, switch, adjonction de traitement) ou abstention
- Les différents scores HDRS-17, CGI et PRISE-M

2.3.7.5. Visite/démarches de randomisation

La randomisation se fera par tirage au sort.

2.3.7.6. Visites de suivi

Des visites auront lieu à J7, J15, J21 et J28.

Pour le groupe intervention :

- J0 : HDRS-17, dosage plasmatique
- J7 ± 2 : réception des résultats et adaptation thérapeutique en fonction
- J15 : HDRS-17+ CGI + PRISE-M
- J21 : HDRS-17+ CGI
- J28 : HDRS-17+ CGI + PRISE-M

Le traitement d'entrée est conservé comme tel jusqu'à J7 ± 2, date de la réception des résultats du dosage afin de guider la prise de décision.

Pour le groupe contrôle :

- J0 : HDRS-17
- J15 : HDRS-17+ CGI + PRISE-M
- J21 : HDRS-17+ CGI
- J28 : HDRS-17+CGI + PRISE-M

Les choix des molécules et les temps de switch sont laissés à l'appréciation du praticien (selon sa pratique courante).

Les données des patients seront consignées dans un cahier de suivi.

2.3.7.7. Fin de la recherche

La fin de la recherche aura lieu 1 mois après l'inclusion du dernier sujet.

2.3.7.8. Abandon et retrait de consentement

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment), n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un **abandon** est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encourt aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier si possible la cause de l'abandon et évaluer s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur et au promoteur. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation si elles sont connues.

Un refus de participation en cours d'étude sera considéré comme abandon de la recherche. Si le participant ne précise rien quant aux données recueillies à son sujet, celles-ci seront conservées pour l'analyse globale, ou pour une analyse complémentaire, en fonction du moment d'abandon. L'investigateur demandera au participant s'il autorise l'utilisation des données recueillies dans le cadre de la recherche.

Un **retrait de consentement** est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encourt aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion des données et le promoteur. En cas de retrait de consentement, les données recueillies pourront ne pas être effacées et continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche, selon les impératifs de celle-ci et conformément au RGPD (les échantillons biologiques sont détruits).

2.3.7.9. Règles d'arrêt de la recherche

Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (art. L.1123-11) R.1123-59 (faits nouveaux) du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours (art. R1123-66).

Arrêt anticipé de la recherche : la recherche clinique est arrêtée (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- de ne pas commencer la recherche malgré l'avis favorable d'un CPP ;
- de ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompu temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt (art. L1123-11- art. R1123-66).

Déviations au protocole

Les déviations peuvent concerner tous les aspects d'un protocole de recherche : processus d'inclusion, suivi, mesure des critères de jugement, traitements. Toutes doivent être documentées par l'investigateur.

Seuls les abandons/retraits de consentement entraînent un arrêt du suivi. Même en cas de déviation au protocole, le suivi du participant doit être mené jusqu'au terme prévu dans le protocole.

Arrêt prématuré et définitif du traitement de la recherche

Un participant est considéré en arrêt de traitement quand il arrête le traitement avant la date prévue dans le protocole. Les participants en arrêt prématuré continuent à être suivis comme prévu par le protocole. En aucun cas, le suivi prévu ne doit être modifié. Aucun examen particulier des participants ne doit être réalisé après l'arrêt prématuré.

Le participant qui arrête le traitement doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment. En cas d'arrêt du traitement, le patient sera suivi et évalué comme cela est prévu au protocole. Un arrêt de traitement ne signifiant pas sortie d'étude (analyse statistique « en intention de traiter »).

Perdus de vue

Un participant est considéré comme perdu de vue quand il arrête le suivi prévu dans le cadre du protocole sans raison connue de l'investigateur, de sorte que le recueil des données ne peut pas être effectué comme prévu.

Les participants perdus de vue doivent faire l'objet d'une recherche active de la part de l'investigateur.

Un participant est considéré comme perdu de vue en cas d'interruption de la recherche sans qu'il soit possible de recontacter cette personne.

Inclus à tort

Un participant est considéré comme inclus à tort lorsqu'il a effectivement été inclus dans la recherche alors qu'il ne vérifiait pas tous les critères d'éligibilité. Les participants inclus à tort peuvent faire l'objet d'une discussion en équipe projet. Ils doivent continuer à être suivis comme prévu par le protocole jusqu'à ce qu'une décision ait été prise par l'équipe projet si nécessaire.

Autres déviations

Les autorités seront informées et la poursuite de l'étude envisagée à nouveau en fonction de la nature de la déviation.

2.3.7.10. Indemnisation éventuelle des patients

Il n'y a pas d'indemnisation prévue pour les patients.

2.3.8. Collection biologique

Une prise de sang sera faite pour le dosage plasmatique des antidépresseurs et sera analysée par le laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges. Les échantillons biologiques seront conservés pour analyse pharmacogénétique avec l'accord des patients.

2.4. Discussion du protocole de recherche

Nous espérons un recrutement minimal de 214 patients. L'objectif principal attendu est une différence en nombre de répondeurs, à l'échelle HDRS-17, de 20% en faveur du groupe intervention, à J28. Les objectifs secondaires espérés sont des scores HDRS-17, CGI et PRISE-M meilleurs chez les patients ayant bénéficié du dosage plasmatique.

2.4.1. Objectif

Notre objectif principal est de démontrer que l'usage du dosage plasmatique des antidépresseurs, dès l'admission du patient en hospitalisation, permet augmenter la proportion de patients répondeurs, à J28. La réponse étant considérée comme une baisse de 50% du score à l'échelle HDRS-17 et la rémission comme un score inférieur à 7 à cette même échelle.

Ce choix a été fait en se basant sur la corrélation entre concentration plasmatique et effet clinique. Malgré les nombreuses études qui ont été faites à ce sujet, le dosage plasmatique reste très peu utilisé en psychiatrie contrairement aux autres disciplines comme la cancérologie ou l'inféctiologie.

D'autres objectifs ont été envisagés mais ils laissaient place à plus de subjectivité. Bien qu'Ostad Haji et ses collaborateurs (136) (140) l'aient utilisée, la réduction de la durée d'hospitalisation (et donc baisse du coût des soins) pour les patients bénéficiant du dosage plasmatique en fait partie. En dehors de la réponse antidépressive et de la rémission, les critères de sortie d'un patient dépendent de plusieurs paramètres difficiles à prédire et à maîtriser en amont (les habitudes et le jugement à l'instant T du psychiatre, les aptitudes du patient à se confronter plus ou moins rapidement à sa vie courante, sa situation financière, l'existence d'un étayage au domicile). Il se posait alors le problème d'instrument permettant de définir les critères de sortie de manière objective et donc un problème d'uniformisation des prises en charge.

Concernant les objectifs secondaires, les scores à l'échelle HDRS-17 et au CGI ainsi que les taux de rémission étaient une autre manière d'évaluer la corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique.

Il semblait également nécessaire d'évaluer l'impact du dosage plasmatique sur la tolérance clinique et nous avons donc utilisé l'échelle PRISE-M.

2.4.2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude clinique de supériorité cas/témoin en groupe parallèle. Cela permet d'augmenter la puissance de l'étude comparée à une étude rétrospective. De plus, le nombre de sujets nécessaires a été calculé en amont (et non fixé de façon arbitraire) en fonction de la différence attendue entre les 2 groupes contrairement à certaines études ou ce nombre est fixé de manière arbitraire (126) (128).

Les 3 unités de la filière des troubles de l'humeur ont été choisies car elles accueillent le plus grand nombre de dépression, au CH Esquirol.

Un score seuil de 16 sur l'échelle de Hamilton a été choisi afin d'avoir une sévérité suffisante pour observer une différence entre les 2 groupes.

Une durée de traitement antidépresseur de 4 semaines a été fixée afin d'être sûre d'avoir atteint l'équilibre (5 demi-vies) et d'être dans le délai recommandé pour évaluer l'efficacité du traitement.

Les patients sous mesure de protection ont été exclus pour des questions juridiques.

Les comorbidités psychiatriques graves font parties des critères d'exclusion pour éviter les erreurs diagnostic et la multiplication des co-médications.

2.4.3. Outils d'évaluation

L'échelle HDRS-17 sera utilisée afin d'avoir une évaluation quantitative de l'intensité de la dépression. C'est l'une des échelles de référence mondiale. Elle est régulièrement utilisée dans les études cliniques (16) (123) (126) (128).

La CGI est une échelle composite (la sévérité de la maladie, l'amélioration et l'index thérapeutique du traitement) et facile d'utilisation. Elle est régulièrement employée dans les études cliniques.

Le PRISE-M est une échelle qui permet de quantifier les effets indésirables des médicaments. C'est une des rares échelles utilisables pour les antidépresseurs en dehors du FIBSER (qui n'est validé qu'en anglais). Le PRISE-M est également utilisé dans les centres experts bipolaires en France.

2.4.4. Faisabilité de l'étude

Cette étude clinique est faisable car ne présente aucun risque pour le patient et elle ne réduit pas les chances de guérison. Elle ne nécessite pas une prise en charge financière particulière car déjà pratiquée sur l'unité Widlöcher (au CH Esquirol de Limoges) et entrant dans le forfait d'hospitalisation.

Le protocole de l'étude a été validé par le conseil scientifique du CH Esquirol, le 5 juillet 2019. L'étude sera débutée dès que les différentes autorisations seront obtenues. Le temps consacré à la réalisation de ce protocole a été plus long que prévu du fait de problèmes méthodologiques notamment :

- La définition exacte de l'objectif principal, afin de ne pas sous-estimer l'apport du dosage plasmatique comme c'est le cas dans certaines études (141). Par exemple, comment évaluer l'apport du dosage plasmatique dans la prise de décision même si la même molécule est maintenue à la même dose.
- Le calcul du nombre de sujets nécessaire à partir de la différence attendue entre les 2 groupes (l'étude STP Aded fait au CH Esquirol de Limoges a été utilisée comme support (139)).

2.4.5. Les biais et limites

Les différents biais et limites peuvent être rencontrés dans cette étude.

La durée d'un mois de suivi des patients est courte notamment pour évaluer une rémission et observer l'effet des antidépresseurs mis en place à $J7 \pm 2$.

Nous avons éventuellement pensé à faire passer les échelles d'évaluation par des intervenants n'ayant pas connaissance des résultats du dosage pour éviter de potentiels biais d'évaluation.

Tous les antidépresseurs ne pourront pas être dosés notamment la Vortioxétine (le dosage n'est pas disponible dans le laboratoire), l'Eskétamine (très peu utilisée car nécessite une ATU), ainsi que certains antidépresseurs tricycliques (moins utilisés que les antidépresseurs de nouvelle génération du fait de leur profil de tolérance défavorable).

Etant donné que nous ferons une étude naturaliste, les résultats pourront être influencés par le degré d'implication des psychiatres et l'intérêt qu'ils portent à la recherche et particulièrement à cette étude.

2.4.6. Perspectives d'avenir

Si les résultats de l'étude sont positifs, le dosage plasmatique des antidépresseurs pourrait devenir un examen de routine intégré à la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé et aux recommandations internationales.

En plus du Suivi Thérapeutique Pharmacologique, le génotypage des Cytochromes peut être d'un apport non négligeable. Certaines études ont déjà essayé de démontrer son efficacité dans la pratique quotidienne de la psychiatrie (53) (142) (133) (143). Cependant, dans l'étude sur la phéno-conversion du CYP2D6, Preskorn et ses collaborateurs suggèrent que l'incidence du statut de métaboliseur lent du CYP2D6 sur la base du phénotype est presque 7 fois plus élevée que celle attendue sur la base du génotype. Seuls 4% des patients présentaient un métabolisme lent du CYP2D6 génotypiquement, mais 27% étaient métaboliseurs lents phénotypiquement. Ces résultats démontrent que la médecine personnalisée basée uniquement sur la génétique peut être trompeuse et justifie également la nécessité de prendre en compte la variabilité induite par le médicament (144).

Une étude pharmacogénétique ancillaire à celle du dosage plasmatique des antidépresseurs sera développée. Elle utilisera les collections biologiques (avec accord spécifique des patients) et les données de cette même population. Elle permettra d'évaluer l'impact de la pharmacogénétique dans la prise en charge des patients souffrant de dépression notamment dans le but de guider le choix de la molécule antidépressive.

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). Cela a permis d'étudier la probabilité de prédire l'effet clinique en fonction de la concentration plasmatique. Cependant, le STP est peu utilisé en psychiatrie et certaines données manquent.

C'est en se basant sur ces études que nous avons développé un protocole afin d'évaluer sur un échantillon de patients assez important l'apport du dosage plasmatique des antidépresseurs en pratique courante.

Si les résultats sont concluants, nous aurons des données sur la pertinence du dosage plasmatique des antidépresseurs sur l'ensemble des patients et sur certains profils.

Des tests pharmacogénétiques couplés au Suivi Thérapeutique Pharmacologique pourraient améliorer d'avantage la prise en charge de la dépression.

Références bibliographiques

1. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):510-23.
2. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. déc 2010;36:S117-22.
3. Dépression [Internet]. Inserm-La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
4. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 1 avr 2005;31(2):182-94.
5. Nemeroff CB. The burden of severe depression: A review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *Journal of Psychiatric Research*. avr 2007;41(3-4):189-206.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 18 juin 2003;289(23):3095-105.
7. Chabaud F, Berradia I, Bouet R, Caria A, Roelandt JL. Facteurs de risque sociodémographiques et troubles mentaux : modèle global et spécificités locales, d'après les résultats de l'enquête « santé mentale en population générale » dans 18 sites internationaux. *L'Encéphale*. déc 2017;43(6):540-57.
8. Plan d'action pour la santé mentale 2013-2020 [Internet]. OMS; 2013. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89969/9789242506020_fre.pdf;jsessionid=CB13389BC072BD6BF2BAB2F1677DB11D?sequence=1
9. Ritchie K, Villebrun D. Les facteurs environnementaux de la dépression sévère : dépression chez les parents. *L'Encéphale*. 1 déc 2009;35:S296-300.
10. Collège national des universitaires en psychiatrie. Référentiel de Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie [Internet]. 2014. 588 p. (Presses universitaires François Rabelais). Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
11. CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1993.
12. Boyer P, Dardennes R, Even C. Dépression et santé publique. Données et réflexions. Masson. Paris; 1999.
13. American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson. 2015.
14. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours Diagnostic [Internet]. HAS; 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf

15. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours, Prise en charge thérapeutique et suivi [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_pec.pdf
16. Péliissolo A. Les dépressions sévères : quels concepts ? quels critères ? L'Encéphale. 1 déc 2009;35:S243-9.
17. Montgomery SA, Lecrubier Y. Is severe depression a separate indication? European Neuropsychopharmacology. 1999;6.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1 févr 1960;23(1):56-62.
19. Castrogiovanni P, Bardi P, De Lalla A, Dell'Erba A, Auteri A. Can serotonin and fluoxetine levels in plasma and platelets predict clinical response in depression? Psychopharmacol Bull. 2003;37(2):102-8.
20. Kosel M. Dépression: analyse décisionnelle pour la prise en charge par le médecin de premier recours [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-365/Depression-analyse-decisionnelle-pour-la-prise-en-charge-par-le-medecin-de-premier-recours>
21. Données épidémiologiques sur les décès par suicide [Internet]. CépiDc-Inserm; Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche1-4.pdf>
22. Suicide État des lieux des connaissances et perspectives de recherche [Internet]. Observatoire nationale du suicide; 2014. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapportons2014-mel.pdf>
23. Épidémiologie–Infosuicide.org [Internet]. Disponible sur: <https://www.infosuicide.org/repères/epidemiologie/>
24. 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
25. Hardeveld F, Spijker J, Graaf RD, Nolen WA, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2010;122(3):184-91.
26. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, Krebaum S, Jarrett RB. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? Journal of Affective Disorders. juin 2010;123(1):181-7.
27. Yang H, Chuzi S, Sinicropi-Yao L, Johnson D, Chen Y, Clain A, et al. Type of residual symptom and risk of relapse during the continuation/maintenance phase treatment of major depressive disorder with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. mars 2010;260(2):145-50.
28. Berlanga C, Heinze G, Torres M, Apiquián R, Caballero A. Personality and Clinical Predictors of Recurrence of Depression. PS. 1 mars 1999;50(3):376-80.

29. Bockting CLH, Spinhoven P, Koeter MWJ, Wouters LF, Schene AH. Prediction of Recurrence in Recurrent Depression and the Influence of Consecutive Episodes on Vulnerability for Depression: A 2-Year Prospective Study. *J Clin Psychiatry*. 15 mai 2006;67(5):747-55.
30. Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève. Alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rpib_v2.pdf
31. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. mai 2008;108(1-2):49-58.
32. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up. *AJP*. juill 1999;156(7):1000-6.
33. Oberle L, Broers B, Saillant S. La dépression - Service de médecine de premier recours – Hôpitaux Universitaires Genève. 2017.
34. Quiles C, Micoulaud-Franchi J-A. Chapitre 7 - Électroconvulsivothérapie. In: Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud-Franchi J-A, éditeurs. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 133-64. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294740862000071>
35. Micoulaud-Franchi J-A, Quilès C, Cermolacce M, Belzeaux R, Adida M, Fakra E, et al. Électroconvulsivothérapie et niveau de preuve : de la causalité à la relation dose-effet. *L'Encéphale*. déc 2016;42(6, Supplément):S51-9.
36. Swartz C, éditeur. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2009. 609 p.
37. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, Brand S, Hemmeter UM, Keck ME, et al. Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires : 1re partie. *Swiss Medical Forum*. 2010; 10(46):802-9.
38. Schlaepfer TE, George MS, Stimulation HM on behalf of the WTF on B. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 1 janv 2010;11(1):2-18.
39. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2000;47 (4):287-95.
40. Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *The Lancet*. 22 oct 2005; 366 (9495):1420-2.
41. Schläpfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for psychiatric disorders--state of the art. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2009;34:37-57.
42. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for Affective Disorders: A Clinician's Manual for Light And Wake Therapy*. 2009.
43. De Matos MG, Calmeiro L, Da Fonseca D. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *La Presse Médicale*. 1 mai 2009;38(5):734-9.

44. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013;(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004366.pub6/full>
45. Antidépresseurs. Historique. EMC - Psychiatrie. 1 oct 2004;1(4):243-5.
46. Médicaments psychotropes – Consommations et pharmacodépendances. Inserm;
47. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 7 avr 2018; 391 (10128):1357-66.
48. Bauer PM, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. The World Journal of Biological Psychiatry. janv 2007; 8 (2):67-104.
49. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. The Lancet. 22 févr 2003;361(9358):653-61.
50. Stahl. Antidépresseurs. In: Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Lavoisier.
51. Lõo 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.
52. Patten SB. Updated CANMAT Guidelines for Treatment of Major Depressive Disorder. Can J Psychiatry. 1 sept 2016;61(9):504-5.
53. 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.
54. 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/B978229474176000039>
55. Costentin PJ. Approche pharmacologique de nouveaux médicaments psychiatriques. :20.
56. 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.
57. Bordet R. Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter : l'exemple du escitalopram. L'Encéphale. déc 2007;33:127-33.
58. Duval F. Les antidépresseurs- actualités dans les psychotropes [Internet]. Disponible sur: https://www.ch-rouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2018_05_CHR_AD.pdf
59. 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.

60. 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.
61. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 28 mars 2002; 34 (1):13-25.
62. 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.
63. Eusuf DV, Thomas E. Pharmacokinetic variation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* févr 2019;20(2):126-9.
64. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* janv 2000;85(1):11-28.
65. Lôo H, Poirier M-F, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. *EMC - Psychiatrie.* 1 oct 2004;1(4):260-5.
66. Houin G. Principes pharmacocinétiques de l'adaptation de la posologie: définitions et sources de variabilité. *Revue Française des Laboratoires.* 1 juin 1998;1998(304):25-31.
67. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2016;55(554, Supplement):6-15.
68. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
69. Samer CF, Desmeules JA, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrasensible, l'Intermédiaire et le Lent. :8.
70. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *The American Journal of Medicine.* 15 déc 2002;113(9):746-50.
71. Marazziti D, Avella MT, Basile L, Mucci F, Dell'Osso L. Pharmacokinetics of serotonergic drugs: focus on OCD. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 3 avr 2019;15(4):261-73.
72. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1 août 1999;20(8):342-9.
73. Bertz RJ, Granneman GR. Use of In Vitro and In Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. *Clin-Pharmacokinet.* 1 mars 1997;32(3):210-58.
74. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

75. Nguyen HQ, Callegari E, Obach RS. The Use of In Vitro Data and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Metabolite Exposure: Desipramine Exposure in Cytochrome P4502D6 Extensive and Poor Metabolizers Following Administration of Imipramine. *Drug Metab Dispos.* oct 2016;44(10):1569-78.
76. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2001; 104(3):173-92.
77. Peñas-Lledó EM, Trejo HD, Dorado P, Ortega A, Jung H, Alonso E, et al. CYP2D6 ultrarapid metabolism and early dropout from fluoxetine or amitriptyline monotherapy treatment in major depressive patients. *Molecular Psychiatry.* janv 2013;18(1):8-9.
78. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* juin 2013;17(3):165-84.
79. Netgen. Actualités pharmacocinétiques et pharmacogénétiques des antidépresseurs [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-217/Actualites-pharmacocinetiques-et-pharmacogenetiques-des-antidepresseurs>
80. Belpaire AH and FM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update [Internet]. *Current Drug Metabolism.* 2002. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/64414/article>
81. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clinical Therapeutics.* 1 juill 2008;30(7):1206-27.
82. Inhibiteurs de recapture sérotonine (IRS) [Internet]. Disponible sur: [https://pharmacomedicale.org / médicaments / par-spécialités/item / inhibiteurs-de-recapture-serotonine-irs](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-recapture-serotonine-irs)
83. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline IRSNA [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
84. 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-antidepresseurs-mirtazapine-mianserine](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antagonistes-alpha2-adrenergiques-en-tant-qu-antidepresseurs-mirtazapine-mianserine)
85. Imipraminiques [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques>
86. IMAO comme antidépresseurs [Internet]. Disponible sur: [https:// pharmacomedicale.org/ médicaments/par-spécialités/item/imao-comme-antidepresseurs](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidepresseurs)
87. 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.
88. 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-cochranelibrary-com.gate2.inist.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001851/full>

89. 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.
90. 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.
91. Charpeaud T, Moliere F, Bubrovsky M, Haesebaert F, Allaïli N, Bation R, et al. Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs. *La Presse Médicale.* mars 2016;45(3):329-37.
92. 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.
93. 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.
94. Saragoussi D, Chollet J, Bineau S, Chalem Y, Milea D. Antidepressant switching patterns in the treatment of major depressive disorder: a General Practice Research Database (GPRD) Study. *International Journal of Clinical Practice.* 2012;66(11):1079-87.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Depression in adults: recognition and management, Guidance, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance#care-of-all-people-with-depression>
99. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry.* sept 2016;61(9):540-60.
100. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques.* oct 2015;54(549):39-41.
101. Lloret-Linares C, Bellivier F, Haffen E, Aubry J-M, Daali Y, Heron K, et al. Markers of Individual Drug Metabolism: Towards the Development of a Personalized Antidepressant Prescription. *Curr Drug Metab.* 2015;16(1):17-45.
102. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. *Collection option/bio.* 2004;

103. Baumann P, groupe d'experts AGNP-TDM. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM* [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2013. Disponible sur: [https:// www.revmed.ch /RMS/2006/RMS-67/30743](https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-67/30743)
104. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. Actualités Pharmaceutiques. nov 2017;56(570):47-50.
105. Centre hospitalier universitaire à Limoges - CHU à Limoges [Internet]. Disponible sur: [http:// www.chu-limoges.fr / catalogue_ examens_ labos / fiche_ examen_ utilisateur.php? id_ catalogue=5106](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/fiche_examen_utilisateur.php?id_catalogue=5106)
106. Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Damkier P. Therapeutic Drug Monitoring of Venlafaxine in an Everyday Clinical Setting: Analysis of Age, Sex and Dose Concentration Relationships. Basic Clin Pharmacol Toxicol. oct 2017;121(4):298-302.
107. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. Clin Pharmacokinet. août 1999;37(2):147-65.
108. Jacqz-Aigrain E, Panserat S, Sica L, Krishnamoorthy R. Génétique moléculaire du cytochrome P450 IID : anomalies du métabolisme des médicaments. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. sept 1995;35(5):462-9.
109. Allorge D, Tournel G, Garat A. Chapitre 3 - Pharmacogénétique: principes et intérêts en toxicologie médico-légale. In: Kintz P, éditeur. Traité De Toxicologie Médico-judiciaire (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 73-98. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715617000030>
110. Allorge D, Lorient MA. [Pharmacogenetics or the promise of a personalized medicine: variability in drug metabolism and transport]. Ann Biol Clin (Paris). 2004;62(5):499-511.
111. Veefkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. Ther Drug Monit. avr 2000;22(2):202-8.
112. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. avr 1998;279(15):1200-5.
113. ANSM - Rapport d'Activité 2018 [Internet]. Disponible sur: [https:// ansm.dialogues.fr /# ra_ 2018_ cc2017_ v9/page/22-23](https://ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_v9/page/22-23)
114. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. L'Encéphale. déc 2016; 42(6):553-61.
115. Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(1):25-89.
116. Grzesiak M, Beszlej JA, Szewczuk-Bogusławska M. [Therapeutic monitoring of tricyclic antidepressant drugs]. Psychiatr Pol. oct 2003;37(5):825-37.
117. Preskorn SH. Therapeutic Drug Monitoring of Tricyclic Antidepressants: A Means of Avoiding Toxicity. In: Dahl SG, Gram LF, éditeurs. Clinical Pharmacology in Psychiatry. Springer Berlin Heidelberg; 1989. p. 237-43. (Psychopharmacology Series).
118. Kurata K, Kido H, Hasegawa M, Inoue M, Yamaguchi N. Serum levels of maprotiline and its adverse effects on depressed patients. Jpn J Psychiatry Neurol. juin 1987;41(2):247-54.

119. Rosenbaum JR. Managing selective serotonin reuptake inhibitor-drug interactions in clinical practice. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29 Suppl 1:53-9.
120. Dall M, Muckadell OBS de, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An Association Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* déc 2009;7(12):1314-21.
121. Unterecker S, Reif A, Hempel S, Proft F, Riederer P, Deckert J, et al. Interaction of valproic acid and the antidepressant drugs doxepin and venlafaxine: analysis of therapeutic drug monitoring data under naturalistic conditions. *Int Clin Psychopharmacol.* juill 2014;29(4):206-11.
122. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* mars 2015;159(1):35-43.
123. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry.* mars 2010;55(3):126-35.
124. Preskorn S. Understanding Outliers on the Usual Dose-Response Curve: Venlafaxine as a Way to Phenotype Patients in Terms of Their CYP 2D6 Status and Why It Matters. *Journal of Psychiatric Practice.* janv 2010;16(1):46-9.
125. Ostad Haji E, Hiemke C, Pfuhlmann B. Therapeutic drug monitoring for antidepressant drug treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5818-27.
126. De Donatis D, Florio V, Porcelli S, Saria A, Mercolini L, Serretti A, et al. Duloxetine plasma level and antidepressant response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry [Internet].* janv 2019; Disponible sur: [http:// www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584618308856](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584618308856)
127. Stamm TJ, Becker D, Sondergeld LM, Wiethoff K, Hiemke C, O'Malley G, et al. Prediction of antidepressant response to venlafaxine by a combination of early response assessment and therapeutic drug monitoring. *Pharmacopsychiatry.* juill 2014;47(4-5):174-9.
128. Florio V, Porcelli S, Saria A, Serretti A, Conca A. Escitalopram plasma levels and antidepressant response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(9):940-4.
129. Ostad Haji E, Tadic A, Wagner S, Dragivevic A, Müller MJ, Boland K, et al. Early improvement and serum concentrations of citalopram to predict antidepressant drug response of patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* nov 2013;46(7):261-6.
130. Asberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J.* août 1971;3(5770):331-4.
131. Risch SC, Huey LY, Janowsky DS. Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy: review of the literature -- part II. *J Clin Psychiatry.* févr 1979;40(2):58-69.
132. Braithwaite R. The role of plasma level monitoring of tricyclic antidepressant drugs as an aid to treatment. *Ciba Found Symp.* 1979;(74):167-97.
133. Lloret-Linares C, Rollason V, Lorenzini KI, Samer C, Daali Y, Gex-Fabry M, et al. Screening for genotypic and phenotypic variations in CYP450 activity in patients with therapeutic problems in a psychiatric setting, a retrospective study. *Pharmacol Res.* 2017;118:104-10.

134. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:16-22.
135. Schütze G, Schwarz MJ. Therapeutic Drug Monitoring for individualised risk reduction in psychopharmacotherapy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. nov 2016;84:14-22.
136. Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, Müller MJ, Boland K, Rao M-L, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit*. juin 2013;35(3):396-401.
137. Bourla, Ferreri. 100 Ordonnances en psychiatrie et pédopsychiatrie. Maloine. Paris; 2017. 215 p.
138. Bourla A, Chaneac E, Ferreri F. Dépression résistante et dosage plasmatique des médicaments : proposition d'un algorithme intégrant la pharmacogénétique à partir d'un cas clinique. *L'Encéphale* [Internet]. juin 2018; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700618300344>
139. Laplace B. Mémoire STPADED : Dosage plasmatique d'antidépresseur et prise en charge des épisodes dépressifs [Internet]. Disponible sur: [https:// dochub.com/fatoucisse78e555f1/58x9WRD/me-moire-fini-stpaded-et-cadre-re-sume-pdf-pdf](https://dochub.com/fatoucisse78e555f1/58x9WRD/me-moire-fini-stpaded-et-cadre-re-sume-pdf-pdf)
140. Ostad Haji E, Tadic A, Dragicevic A, Müller M, Boland K, Rao ML, et al. P02-74 - Medical and economic benefit of therapeutic drug monitoring (TDM) in the treatment of major depressive disorder (MDD) with citalopram. *European Psychiatry*. janv 2011;26:669.
141. Preskorn SH. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in psychiatry (part I): why studies attempting to correlate drug concentration and antidepressant response don't work. *J Psychiatr Pract*. mars 2014;20(2):133-7.
142. Solomon HV, Cates KW, Li KJ. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? *Psychiatry Research*. 1 janv 2019; 271:604-13.
143. Picard N, Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient M-A. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 1 avr 2017;72(2):175-83.
144. Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. juin 2013;74(6):614-21.
145. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arrêt-de-la-consommation-de-tabac-du-dépistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours
146. Infographie: Les plus gros consommateurs d'antidépresseurs au monde. Statista Infographies.

Annexes

Annexe 1. questionnaire FACE (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien), HAS, 2014	138
Annexe 2. CAST (Cannabis Abuse Screening Test), HAS, 2014.....	139
Annexe 3. Le test de Fagerström, d'après Heatherton et ses collaborateurs, 1991	140
Annexe 4. Consommation d'antidépresseurs en nombre de comprimés par 1000 Habitants, 2015	141
Annexe 5. Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs, Afssaps, 2006	142
Annexe 6. Concentration plasmatique des antidépresseurs en fonction de leurs doses (conditions à l'état d'équilibre), d'après le groupe d'experts AGNP-TDM, 2013	144
Annexe 7. Echelle HDRS-17.....	145
Annexe 8. Scores d'Impression Clinique Globale (CGI), d'après Guy, 1976	148
Annexe 9. PRISE-M.....	149
Annexe 10. Fiche d'information à destination des psychiatres et internes.....	150
Annexe 11. Note d'information aux patients.....	151
Annexe 12. CRF	155

Annexe 1. questionnaire FACE (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien), HAS, 2014 (30)

1. À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?

Jamais = 0

Une fois par mois ou moins = 1

Deux à quatre fois par mois = 2

Deux à trois fois par semaine = 3

Quatre fois par semaine ou plus = 4

2. Combien de verres standards buvez-vous les jours où vous buvez de l'alcool ?

1 ou 2 = 0

3 ou 4 = 1

5 ou 6 = 2

7 à 9 = 3

10 ou plus = 4

3. Est-ce que votre entourage vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?

Non = 0

Oui = 4

4. Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Non = 0

Oui = 4

5. Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?

Non = 0

Oui = 4

Interprétation du score total (hommes (H) / femmes (F))

Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : renforcement des conduites favorables à la santé.

Consommation excessive probable : H 5 à 8 ; F : 4 à 8 : intervention brève.

Dépendance probable : H et F plus de 8 : proposer une consultation d'addictologie.

Annexe 2. CAST (Cannabis Abuse Screening Test), HAS, 2014 (30)

Au cours des douze derniers mois :

1- Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi	Oui	Non
2- Avez-vous déjà fumé du cannabis quand vous étiez seul(e) ?	Oui	Non
3- Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?	Oui	Non
4- Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	Oui	Non
5- Avez-vous déjà essayé de réduire votre consommation de cannabis sans y arriver ?	Oui	Non
6- Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, résultats à l'école ...) ?	Oui	Non

Résultat:

- Une réponse positive : information minimale sur les risques.
- Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation : intervention brève.
- Trois réponses positives ou plus doivent amener à proposer une consultation d'addictologie.

Annexe 3. Le test de Fagerström, d'après Heatherton et ses collaborateurs, 1991 (14) (145)

Le test de Fagerström en six questions

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
Entre 6 -30 minutes	2
Entre 31 -60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex.: cinémas, bibliothèques)

Oui	1
Non	0

3. À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?

À la première de la journée	1
À une autre	0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

Oui	1
Non	0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

Oui	1
Non	0

Interprétation selon les auteurs :

entre 0 et 2 : pas de dépendance

entre 3 et 4 : dépendance faible

entre 5 et 6 : dépendance moyenne

entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte.

Annexe 4. Consommation d'antidépresseurs en nombre de comprimés par 1000 Habitants, 2015 (146)



Annexe 5. Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs, Afssaps, 2006 (24)

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
	Zoloft®	- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.		Prévention des récurrences : 50
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ixel®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.		100
	Venlafaxine Effexor® Effexor LP®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.	75	75-150 EDM sévère : 150-225 ; jusqu'à 375 mg/j à l'hôpital. Prévention des récurrences : même posologie qu'en phase aiguë
IMAO non sélectif	Iproniazide Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.	Posologie progressive jusqu'à une dose d'attaque de 50-100-150 mg/j	25-50 mg/jour ou tous les deux jours
..... sélectif A	Moclobémide Moclamine®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	300-450	300-600
« Autres antidépresseurs »	Miansérine Athyml®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	30	30-90
	Mirtazapine Norset®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	15 ou 30	15-45
	Tianeptine Stablon®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		37,5

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

Annexe 6. Concentration plasmatique des antidépresseurs en fonction de leurs doses (conditions à l'état d'équilibre), d'après le groupe d'experts AGNP-TDM, 2013 (103)

* En général, des moyennes arithmétiques sont présentées (moyenne \pm sd) ; md: valeur médiane ; gm : moyenne géométrique ; nombres entre () : valeurs extrêmes. Références bibliographiques ⁸
 m : hommes, f : femmes.
¹ EM (CYP2D6)
² Les concentrations montrent peu de différences lorsque le médicament est administré 50 mg/jour t.i.d.
³ Concentrations mesurées après un traitement de huit semaines.
⁴ et ⁵ non-fumeurs et fumeurs, respectivement.
⁶ Doxépine + déméthyltoxépine.
⁷ Trans-doxépine.
⁸ Concentrations présentées en ng x kg/ml x mg, chez des EM (CYP2D6).
⁹ Les patients ont été traités avec 20 mg/jour citalopram, et le S-citalopram (escitalopram) et son métabolite ont été mesurés.

Antidépresseur	Métabolite actif (ou métabolite recommandé pour le TDM)	Dose mg/jour	Substance-mère ng/ml	Métabolite ng/ml
Amitriptyline	nortriptyline	150	102 \pm 59 (34-278)	85 \pm 60 (16-326)
		150	122 \pm 62	84 \pm 48
		150	76 \pm 30	84 \pm 38
		150	100 \pm 41	71 \pm 38
		200	146 \pm 21 (s.e.m.)	129 \pm 23 (s.e.m.)
Citalopram	déméthylcitalopram	40	86 \pm 38	35 \pm 11
		40 i.v.	70 \pm 23	30 \pm 12
Clomipramine	déméthylclomipramine	75 b.i.d	63 md (22-230) ¹	148 md (51-331) ¹
		50	24 md (5-69) ¹	15 md (6-78) ¹
		75	38 md (9-78) ¹	43 md (5-102) ¹
		125	83 md (31-224) ¹	105 md (41-335) ¹
		200	202 md (50-340) ¹	283 md (138-446) ¹
		100 i.v. 150	122 \pm 73 74-310	145 \pm 118 69-267
Désipramine		200	173 (28-882)	
		186 \pm 24	188 \pm 152	
		75-250	16-502	
Dothiépine	dothiépine-SO	150	95 \pm 67	323 \pm 191
	northiadène	150		16 \pm 12
	dothiépine-SO northiadène	3,22 \pm 0,99 mg/kg 3,22 \pm 0,99 mg/kg	67 (4-258)	352 (45-953) 37 (0-230)
Doxépine (DOX)	déméthyltoxépine (DDOX)	250	484 \pm 251 nmol/l ⁶	
	déméthyltoxépine	250	130 \pm 113	132 \pm 94
	trans-déméthyltoxépine	250		72 \pm 60
	cis-déméthyltoxépine	250		60 \pm 45
		143 \pm 30	89 \pm 75 ⁶	
Escitalopram ⁹	S-déméthylcitalopram	10 ⁹	27 \pm 14	14 \pm 5
		10 ⁹	28 \pm 9	11 \pm 3
Fluoxétine	norfluoxétine	20	80 (9-265) md	126 (30-300) md
		40	195 (40-496) md	221 (20-449) md
		20	97 \pm 51	128 \pm 49
Fluvoxamine		100	90 \pm 29 (f)	
		100	59 \pm 22 (m)	
		200	274 \pm 73 (f)	
		200	237 \pm 90 (m)	
		229 \pm 47	142 \pm 108 (20-417)	
		200	162 \pm 144 (13-833)	
Imipramine	désipramine	225	(6-268)	(18-496)
Maprotiline	(déméthylmaprotiline)	150	116 \pm 47	
		236 \pm 32	202 \pm 134 (12-428)	
Miansérine (MIA)	déméthylmiansérine (DMIA)	30	22 (12-48)	9 (3-24)
		30	14 (6-37) (S-MIA)	
		30	9 (4-18) (R-MIA)	
		60	37 \pm 19 (14-67) (S-MIA)	10 \pm 5 (6-23) (S-DMIA)
		60	19 \pm 11 (10-51) (R-MIA)	21 \pm 15 (10-52) (R-DMIA)
Mirtazapine	(déméthylmirtazapine)	15	7,3 \pm 3,2	
		30	18 \pm 7	
		45	28 \pm 12	
		60	38 \pm 16	
		70	46 \pm 16	

Annexe 7. Echelle HDRS-17

traduction française révisée par J.D. Guelfi

<p>1 - Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, autodépréciation)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absent ▪ Ces états affectifs ne sont signalés que si on interroge le sujet ▪ Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément ▪ Le sujet communique ces états affectifs non verbalement par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer. ▪ Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	0 1 2 3 4
<p>2 - Sentiments de culpabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absent ▪ S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens ▪ Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables ▪ La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité ▪ Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2	0 1 2 3 4
<p>3 - Suicide</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absent ▪ A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ▪ Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même ▪ Idées ou geste de suicide ▪ Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3	0 1 2 3 4
<p>4 - Insomnie du début de la nuit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de difficulté à s'endormir ▪ Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure ▪ Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4	0 1 2
<p>5 - Insomnie du milieu de la nuit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de difficulté ▪ Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit ▪ Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit - sauf si c'est pour uriner) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	5	0 1 2
<p>6 - Insomnie du matin</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de difficulté ▪ Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort ▪ Incapable de se rendormir s'il se lève 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6	0 1 2
<p>7 - Travail et activités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de difficulté ▪ Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente ▪ Perte d'intérêt pour les activités professionnelle ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque). ▪ Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aide aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle). ▪ A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	7	0 1 2 3 4

<p>8 - Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Langage et pensée normaux ▪ Léger ralentissement à l'entretien ▪ Ralentissement manifeste à l'entretien ▪ Entretien difficile ▪ Stupeur 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	8	0 1 2 3 4
<p>9 - Agitation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune ▪ Crispations, secousses musculaires ▪ Joue avec ses mains, ses cheveux, etc. ▪ Bouge, ne peut rester assis tranquille ▪ Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	9	0 1 2 3 4
<p>10 - Anxiété psychique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun trouble ▪ Tension subjective et irritabilité ▪ Se fait du souci à propos de problèmes mineurs ▪ Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage ▪ Peurs exprimées sans qu'on pose de questions 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	10	0 1 2 3 4
<p>11 - Anxiété somatique Concomitants physiques de l'anxiété tels que : Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations) ; Cardiovasculaires (palpitations, céphalées) ; Respiratoires (hyperventilation, soupirs) ; Pollakiurie ; Transpiration</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absente ▪ Discrète ▪ Moyenne ▪ Grave ▪ Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11	0 1 2 3 4
<p>12 - Symptômes somatiques gastro-intestinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun ▪ Perte d'appétit mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale. ▪ A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	12	0 1 2
<p>13 - Symptômes somatiques généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun ▪ Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité ▪ Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	13	0 1 2
<p>14 - Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absents ▪ Légers ▪ Graves 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14	0 1 2

15 - Hypochondrie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absente ▪ Attention concentrée sur son propre corps ▪ Préoccupations sur sa santé ▪ Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc ▪ Idées délirantes hypochondriaques 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	15	0 1 2 3 4
16 - Perte de poids - coter A (d'après les dires du malade) ou B (appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées) <p style="text-align: center;">A</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de perte de poids ▪ Perte de poids probable liée à la maladie actuelle ▪ Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet) <p style="text-align: center;">B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moins de 500 g de perte de poids par semaine ▪ Plus de 500 g de perte de poids par semaine ▪ Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	16	0 1 2 0 1 2
17 - Prise de conscience <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaît qu'il est déprimé et malade ▪ Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc. ▪ Nie qu'il est malade 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	17	0 1 2
TOTAL			

Annexe 8. Scores d'Impression Clinique Globale (CGI), d'après Guy, 1976

<p>1 - Gravité de la maladie En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué ▪ Normal, pas du tout malade ▪ A la limite ▪ Légèrement malade ▪ Modérément malade ▪ Manifestement malade ▪ Gravement malade ▪ Parmi les patients les plus malades 	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7		
<p>2 - Amélioration globale Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué ▪ Très fortement amélioré ▪ Fortement amélioré ▪ Légèrement amélioré ▪ Pas de changement ▪ Légèrement aggravé ▪ Fortement aggravé ▪ Très fortement aggravé 	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7		
<p>3 - Index thérapeutique Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : cochez 06</p>				
<p>Effet thérapeutique</p>	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
<p>Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes</p>	<input type="checkbox"/> 01	<input type="checkbox"/> 02	<input type="checkbox"/> 03	<input type="checkbox"/> 04
<p>Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes</p>	<input type="checkbox"/> 05	<input type="checkbox"/> 06	<input type="checkbox"/> 07	<input type="checkbox"/> 08
<p>Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient</p>	<input type="checkbox"/> 09	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 12
<p>Nul ou aggravation</p>	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 16
<input type="checkbox"/> Non évalué				

Annexe 9. PRISE-M

absent = 1 tolérable = 2 pénible = 3

Q	R	SC
1. Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée		
Constipation		
Bouche sèche		
Nausées, vomissements		
2. Troubles cardiaques		
Palpitations		
Vertiges		
Douleurs dans la poitrine		
3. Problèmes cutanés		
Augmentation de la transpiration		
Démangeaisons		
Sécheresse de la peau		
4. Troubles neurologiques		
Mal de tête		
Tremblements		
Mauvais contrôle moteur		
Etourdissements		
5. Vison / Audition		
Flou visuel		
Acouphènes		
6. Troubles uro-génitaux		
Difficultés pour uriner		
Mictions douloureuses		
Mictions fréquentes		
Règles irrégulières (pour les femmes)		
7. Troubles du sommeil		
Difficultés d'endormissement		
Augmentation du temps de sommeil		
8. Fonctions sexuelles		
Perte du désir sexuel		
Difficultés à atteindre un orgasme		
Troubles de l'érection pour les hommes		
9. Autres troubles		
Anxiété		
Difficultés de concentration		
Malaise général		
Agitation		
Fatigue		
Diminution de l'énergie		
Prise de poids		
Score total		

Annexe 10. Fiche d'information à destination des psychiatres et internes

Date	Groupe Intervention			Groupe Contrôle
J0	HDRS-17 Dosage plasmatique molécule A			HDRS-17
J7±2	Adaptation thérapeutique en fonction de la concentration plasmatique			
	Basse	Normale	Haute	
	↑ posologie	Changer d'ATD	Changer d'ATD	
J15	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M
J21	HDRS-17 CGI	HDRS-17 CGI	HDRS-17 CGI	HDRS-17 CGI
J28	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M	HDRS-17 CGI PRISE-M

Annexe 11. Note d'information aux patients

LETTRE D'INFORMATION	<i>L'apport de l'utilisation du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression</i>	Etude n° Version n°1 du xxx
<p>Promoteur de la recherche : CH Esquirol, 15 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges tél. 05.55.43.10.10</p> <p>Investigateur coordonnateur/principal : CH Esquirol, 15 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES tél. 05.55.43.xx.xx @</p> <p>Responsable du traitement des données Th. ROUX, Directeur CH Esquirol tél. 05.55.43.13.37 direction@ch-esquirol-limoges.fr</p>		

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le Centre Hospitalier Esquirol de Limoges est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Cette étude rentre dans le cadre d'un travail de thèse d'exercice. Votre but est d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'une dépression.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de l'étude est de démontrer que l'usage du dosage plasmatique des antidépresseurs permet augmenter le nombre de patients répondeurs aux antidépresseurs.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Une visite médicale de pré inclusion aura lieu en amont où toutes les informations nécessaires à l'étude seront données. Il s'en suivra 5 autres visites de suivi.

Des échelles (HDRS-17, CGI et PRISE-M) évaluant l'amélioration clinique et les effets secondaires éventuelles des médicaments seront faite à différents moments de l'étude.

Une prise de sang sera éventuellement faite afin de déterminer la concentration plasmatique de l'antidépresseur. Les résultats vous seront communiqués qu'à la fin de l'étude.

Qui peut participer ?

Tous les patients souffrant de dépression hospitalisés dans les unités Dide, Laborit et Widlocher pourront y participer après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.

Que vous demandera-t-on ?

Différentes informations vous seront demandées exemple :

- Age
- Sexe
- Antécédents médicaux : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
- Antécédents psychiatriques personnels : EDC, trouble de la personnalité
- Consommations de toxiques
- Historique des traitements antidépresseurs
- Liste des traitements actuels
- Echelle de dépression HDRS-17 (sera fait par un professionnel)
- Echelle CGI (sera fait par un professionnel)
- Echelle PRISE-M (vous sera remise)
- Prise de sang (sera faite dans l'unité par un(e) infirmier(e))

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les résultats de l'étude nous permettront d'améliorer la prise en charge des patients : gain de temps, améliorer le pourcentage de répondeurs aux antidépresseurs.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Cette étude ne présente aucun risque pour le patient. La participation à cette étude n'interfère pas avec la qualité des soins délivrés aux patients.

Utilisation des données recueillies

Les données recueillies sont strictement confidentielles. L'accès sera limité aux professionnels travaillant directement sur cette étude et dans la limite des informations nécessaires à leur travail. Les résultats seront anonymes et ne permettront en aucun cas de remonter l'identité de la personne.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale ?

Si cette recherche devait être arrêtée prématurément par le CH Esquirol ou par une autorité compétente, vous en serez immédiatement informé ainsi que des motifs qui ont motivé cet arrêt. Cela n'aurait aucune conséquence sur votre suivi puisque cette recherche n'interfère pas avec lui.

Quels sont vos droits et comment les exercer ?

- *Reraît du consentement,*
- *Confidentialité des données : anonymisation,*
- *Informatisation des données : droit d'accès et de rectification, opposition, effacement, limitation, portabilité (loi n°2018-493 du 20 juin 2018 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).*
- *Durée de conservation des données*
- *droit d'accès à l'ensemble des données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique,*
- *droit d'accès aux résultats globaux de l'étude (art L1122-1 du code de la santé publique)*
- *identification et coordonnées du responsable du traitement des données*
- *coordonnées du Délégué à la Protection des Données*

Le médecin qui vous a proposé de participer à cette recherche doit vous fournir toutes les explications nécessaires la concernant. Votre participation reste volontaire, vous avez le droit de

refuser de participer ou de vous en retirer à quel que moment que ce soit, et quel que soit le motif, sans avoir à vous justifier, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles et médicales va être mis en œuvre pour analyser les résultats qui permettront de comparer.....

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche. Seules les personnes associées à la recherche auront accès aux données. Ces données seront identifiées par un code, donc totalement anonymisées et non identifiantes, et conservées sous cette forme. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé Françaises et aux collaborateurs extérieurs au Centre Hospitalier Esquirol.

Les données vous concernant seront recueillies et traitées sous la responsabilité du responsable de traitement, M. Roux, Directeur du CHE, promoteur de cette étude, selon les dispositions relatives au Règlement Général sur la Protection des Données de l'Union Européenne (RGPD du 25 mai 2018) et la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 modifiant la loi n°78-17 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés. Le traitement de vos données s'inscrit dans le cadre des exceptions décrites par le RGPD permettant de traiter des données de santé, notamment à des fins de recherche scientifique (*art. 9.2 §i,j*). Elles seront conservées par l'investigateur et le promoteur pour une durée de **15 ans**.

Vos données personnelles ne seront pas transmises hors de l'Union Européenne.

Vous disposez d'un droit d'accès aux données à caractère personnel, à la rectification de celles-ci, à une limitation ou à l'opposition de leur traitement, la possibilité de transmettre vos données à un autre responsable de traitement.

Ces droits s'exercent auprès du médecin responsable de l'étude et du responsable du traitement des données.

En cas de retrait de consentement, les données recueillies pourront ne pas être effacées et continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche, selon les impératifs de celle-ci.

Vous pouvez introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

Pour toute question relative à la protection des données, vous pouvez contacter le représentant par :

- courrier : CH Esquirol, Délégué à la Protection des Données, 15 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges cedex
- courriel : rdpd@ch-esquirol-limoges.fr

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur responsable de cette recherche, ou auprès de son collaborateur qui vous suit et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes **xxxx** le **xxx** dont a été informée l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), (art. L1121-4)

- le promoteur de cette recherche, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société HDI Global SE (contrat d'assurance n° xxx : Tour Opus 12 – Défense 9 – 77 Esplanade du Général de Gaulle – 92914 Paris La Défense cedex – 478913882 RCS Nanterre – n° SIRET : 47891388200054) ;
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (.Article L1122-1)

Personnes et organismes associés à cette recherche

<p>Promoteur de la recherche : Centre Hospitalier Esquirol Limoges</p> <p>Responsable du traitement des données M. ROUX, Directeur CHE 15 rue du docteur Marcland, 87025 Limoges cedex tél 00.33.5.55.43.13.73</p> <p>Délégué à la Protection des Données : rdpd@ch-esquirol-limoges.fr</p>	<p>Investigateur coordonnateur/principal xx CH Esquirol Limoges Tél. : 05 55 43 xx xx</p>
<p>Logistique et Coordination de la recherche Unité de Recherche et de Neurostimulation Centre Hospitalier Esquirol 15 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex</p>	<p>Assistant de Recherche Clinique xxxx, Unité de Recherche, CH Esquirol Limoges Tél : 05 55 43 xx xx</p>

Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec votre médecin et vos proches.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, nous vous demandons de lire attentivement le formulaire de consentement, de le compléter et de le signer. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Merci de votre lecture attentive.

Annexe 12. CRF

Données générales

NOM **Prénom**

Date de Naissance (jj/mm/aa) |__|__| |__|__| |__|__|

Adresse de résidence du participant.....

.....

Tél. domicile :portable :

Psychiatre traitant (nom-adr) :

.....

Nom du Praticien investigateur :

Unité d'hospitalisation.....

Indications concernant le suivi (appels téléphoniques, courriers envoyés, ...) :

L'apport de l'utilisation du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression

Etude DPAD

n° xxxx



PROMOTEUR	Centre Hospitalier Esquirol 15 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Eric Charles, pole universitaire de psychiatrie de l'adulte et de la personne âgée, unité Widlocher, 05 55 43 11 90
CHEF DE PROJET	Adresse tél

Cahier de Recueil de Données

Numéro inclusion
_ _

Date de l'information |_|_| |_|_| |2|0|_|_|

Date de signature du consentement |_|_| |_|_| |2|0|_|_|

Inclus à tort, motif :

Récapitulatif - Dates	Prévisionnel	Réel	Date Sortie d'étude
INCLUSION J0			
J 7 (±2 jours)			
J 14			
J 21			
J 28			

Composition du dossier

Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion

Réponse nécessaire à tous les critères

Critères d'INCLUSION

Patient âgé de 18 à 65 ans	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Antidépresseur introduit au moins 4 semaines avant l'hospitalisation	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Hospitalisation dans une unité de la filière des troubles de l'humeur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (critères DSM-5)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
HDS-17 supérieur à 16	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient consentant à l'étude sans mesure de protection	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Si un « non » coché, ne pas compléter la suite

Critères de NON inclusion : aucune case « oui » ne doit être cochée

schizophrénie et troubles psychotiques apparentés	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
trouble de l'usage de toxiques évolutif (dernière consommation remontant à moins de 3 mois)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient traité par Vortioxétine	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Affections médicales graves non contrôlées nécessitant une prise en charge somatique insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance rénale terminale, infarctus du myocarde récent	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Refus de participer si oui, raison du refus :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Si une seule case « oui » cochée, ne pas poursuivre le remplissage du dossier

Date..... Praticien référent Unité Fonctionnelle

Signature praticien

J0 Date |_|_| / |_|_| / |_|_|

Données socio-démographiques / Données para-cliniques

Age :

Sexe :

Antécédents : Psychiatrique : oui non

▪ Si oui :

- Episode dépressif : oui non
- Trouble anxieux : oui non
- Trouble de la personnalité : oui non

Antécédents : médicaux : oui non

▪ Si oui :

- Insuffisance hépatique: oui non
- Insuffisance rénale : ou non

Co-morbidité addictive :

▪ Tabac : oui non

Co-morbidité psychiatrique :

▪ Trouble anxieux : oui non

Trouble de la personnalité : oui non

Historique des traitements antidépresseurs

Molécule	Posologie journalière	Durée du traitement	

HDRS-17

Résultat = |__|__|

Prescription du dosage plasmatique oui non

Recueil de l'Opposition à la conservation des résidus de prélèvements sanguins dans la cadre de la
« collection biologique en psychiatrie » du CH Esquirol

Opposition exprimée : non oui

Responsable de la collecte de l'information :

J7±2 Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

Résultat du dosage plasmatique:

- Concentration de la substance-mère :
- Concentration du substrat :

Adaptation thérapeutique par rapport à la concentration plasmatique :

Basse : augmentation de la posologie oui non

Si oui, quelle est la nouvelle posologie :

Normale : switch d'antidépresseur oui non

Si oui, quelle molécule a été choisie

Haute : switch d'antidépresseur oui non

Si oui, quelle molécule a été choisie

DOCUMENTATION DE LA FIN DU SUIVI

L'apport de l'utilisation du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression

Etude DPAD

n° xxxxxx

Numéro patient |__|__|

Date de fin de suivi |__| |__| |__| |__| |__| |__|

(date du dernier contact avec le participant ; aucun examen lié à l'étude après cette date)

Date de dernier suivi |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Le participant a-t-il arrêté prématurément la recherche ? ₁ Oui ₀ Non
Si oui, raisons :

₂ Abandon (*refus de continuer l'ensemble du suivi de l'étude. Un simple refus de poursuivre le traitement de l'étude ne constitue pas nécessairement un abandon d'étude*)

Date d'abandon |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Raisons d'abandon

décision du participant

autre, préciser :

₃ Evénement indésirable ou événement indésirable grave

₄ Violation au protocole, préciser :

₅ Participant perdu de vue

₆ Autre raison : Préciser :

VALIDATION DES DONNEES

« Je, soussigné(e) Dr _____, confirme que le suivi du participant a eu lieu sous ma responsabilité conformément au protocole d'étude clinique ; toutes les données contenues dans ce cahier d'observation sont complètes et exactes. »

Date |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Signature

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Le dosage plasmatique des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression : état des lieux et protocole de recherche

La dépression est une pathologie psychiatrique fréquente et potentiellement chronique. Elle constitue un véritable problème de santé publique. Le traitement repose principalement sur les antidépresseurs.

Cependant, certaines difficultés résident dans ce traitement à savoir les échecs, les résistances et les effets indésirables. C'est dans ce contexte que de nouvelles stratégies innovantes telles que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) sont développées. Il consiste à faire un dosage plasmatique du médicament puis d'adapter la posologie en fonction de la concentration. Différentes études ont été faites à ce sujet et ont établi une corrélation entre l'effet clinique (efficacité et tolérance) et la concentration plasmatique. Toutefois, le STP est très peu utilisé en psychiatrie.

Notre étude doit consister à faire un dosage plasmatique à tous les patients souffrant de dépression hospitalisés, dans les unités de la filière des troubles de l'humeur du CH Esquirol de Limoges.

Notre objectif principal est de démontrer que l'usage du dosage plasmatique des antidépresseurs permet d'augmenter la proportion de patients répondeurs à J 28, sur l'échelle Hamilton (HDRS-17) par rapport à un groupe contrôle (sans dosage d'antidépresseur).

Mots-clés : dépression, dosage plasmatique des antidépresseurs, CYP450, profil phénotypique

The plasma level of antidepressants in the management of depression: state of the art and research protocol

Depression is a common and potentially chronic psychiatric disorder. It is a real public health problem. The treatment is mainly based on antidepressants.

However, there are some difficulties with these treatments such as failures, resistance and side effects. In this context, it is that new innovative strategies like Therapeutic drug monitoring (TDM). It involves a plasma dosage of the drug and then adjust the measure depending on the concentration. Various studies have been done on this subject and have correlated the clinical effect (efficacy and safety) with the plasma concentration. However, the TDM is very little used in psychiatry.

Our study must consist of a plasma determination of all hospitalized patients with depression, in the mood disorders wards of the CH Esquirol in Limoges.

Our main objective is to demonstrate that the use of the plasma antidepressant dosage increases the proportion of responders on day 28 on the Hamilton scale (HDRS-17) compared to a control group (without antidepressant).

Keywords: depression, plasma level, antidepressant, CYP450, phenotypic profile