



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 11 Juin 2020

Par Jade VIALLE

Née le 8 Décembre 1993 à Can Tho (Vietnam)

**La dépression : la maladie, ses traitements et rôle du pharmacien
d'officine**

Thèse dirigée par Mme Anne-Catherine JAMBUT

Examineurs :

Mme Anne-Catherine JAMBUT, Maitre de Conférence des Universités
Mme Jeanne MOREAU, Maitre de Conférence des Universités
M. Antoine EDOU, Docteur en psychiatrie

Président
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 Juin 2020

Par Jade VIALLE

Née le 8 Décembre 1993 à Can Tho (Vietnam)

**La dépression : la maladie, ses traitements et rôle du pharmacien
d'officine**

Thèse dirigée par Mme Anne-Catherine JAMBUT

Examineurs :

Mme Anne-Catherine JAMBUT, Maitre de Conférence des Universités
Mme Jeanne MOREAU, Maitre de Conférence des Universités
M. Antoine EDOU, Docteur en psychiatrie

Président
Juge
Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

A Mme Anne-Catherine JAMBUT,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,
Pour avoir accepté de diriger ma thèse,
Soyez assurée de mon estime et de mon profond respect.

A Mme Jeanne MOREAU,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mr Antoine EDOU,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,
Pour avoir été là quand j'en avais grand besoin,
Recevez mes remerciements et sentiments les plus sincères.

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.....	16
1. La dépression.....	17
1.1. Contexte lexical.....	17
1.1.1 Dépression.....	17
1.1.2 Psychose	17
1.1.3 Psychotropes	17
1.1.4 Acédie	17
1.1.5 Mélancolie.....	18
1.1.6 Neurasthénie	18
1.1.7 Névrose	18
1.1.8 Spleen.....	18
1.1.9 Taedium vitae	18
1.2 Contexte historique	19
1.2.1 Chronologie de la dépression dans la société	19
1.2.2 La dépression au Moyen Age (3).....	20
1.2.3 La dépression dans les années 1830	22
1.3 Diagnostic et description.....	23
1.3.1 Les principaux neuromédiateurs de la dépression (5).....	23
1.3.1.1 La sérotonine (6).....	23
1.3.1.2 La noradrénaline (7)	24
1.3.1.3 La dopamine (8).....	25
1.3.2 Signes cliniques et diagnostic.....	26
1.3.3 Evolution	27
1.3.4 Echelle d'Hamilton (14).....	28
1.3.5 Echelle de dépression de Montgomery et d'Asberg	29
1.3.6 DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders	29
1.3.6.1 Définition.....	29
1.3.6.2 DSM I à IV	29
1.3.6.3 DSM V	30
1.3.6.3.1 Le trouble dépressif caractérisé (18).....	31
1.3.6.3.2 Le trouble dépressif persistant	31
1.3.6.3.3 Le trouble disruptif.....	31
1.3.6.3.4 Le trouble dysphorique prémenstruel.....	32
1.3.6.3.5 Le trouble dépressif induit par les drogues	32
1.4 Prise en charge	33
1.4.1 Objectifs et stratégie thérapeutiques des prises en charge	33
1.4.2 Traitements médicamenteux	35
1.4.2.1 Suivi et arrêt du traitement.....	36
1.4.2.2 Cas particuliers	37
1.4.2.2.1 Patients âgés	37
1.4.2.2.2 Femme enceinte ou allaitante	37
1.4.2.2.3 Population pédiatrique	38
1.4.3 Electroconvulsivothérapie (ECT) (21).....	38
1.4.4 Stimulation magnétique transcrânienne répétée (22).....	39
1.4.5 Psychothérapies	41

1.4.5.1	La psychothérapie de soutien	41
1.4.5.2	Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	42
1.4.5.3	Les psychothérapies psychodynamiques	42
1.4.5.4	Les thérapies systémiques	43
2.	Les traitements médicamenteux	44
2.1.	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	45
2.1.1.	Pharmacodynamie	45
2.1.2.	Pharmacocinétique	46
2.1.3.	Posologies usuelles	46
2.1.4.	Contre-indications (CI)	46
2.1.5.	Interactions	47
2.1.6.	Effets indésirables	48
2.2.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (27).....	49
2.2.1.	Pharmacodynamie	49
2.2.2.	Pharmacocinétique	49
2.2.3.	Posologies usuelles	50
2.2.4.	Contre-indications	50
2.2.5.	Interactions médicamenteuses	51
2.2.6.	Effets indésirables	52
2.3.	Antidépresseurs Tricycliques (29).....	52
2.3.1.	Pharmacodynamie	52
2.3.2.	Pharmacocinétique	53
2.3.3.	Posologies usuelles	54
2.3.4.	Contre-Indications.....	54
2.3.5.	Interactions	54
2.3.6.	Effets indésirables	55
2.4.	Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (31)	57
2.4.1.	Pharmacodynamie	57
2.4.2.	Pharmacocinétique	57
2.4.3.	Posologie usuelles.....	58
2.4.4.	Interactions médicamenteuses	59
2.4.5.	Effets indésirables	59
2.5.	Autres (33)	60
2.5.1.	Mirtazapine (34).....	60
2.5.1.1.	Pharmacodynamie	60
2.5.1.2.	Pharmacocinétique	60
2.5.1.3.	Posologies usuelles	61
2.5.1.4.	Mode d'administration.....	61
2.5.1.5.	Contre-indications.....	61
2.5.1.6.	Effets indésirables	62
2.5.2.	Tianeptine (35) (36)	62
2.5.2.1.	Pharmacodynamie.....	63
2.5.2.2.	Pharmacocinétique	63
2.5.2.3.	Posologies usuelles	63
2.5.2.4.	Effets indésirables	63
2.5.3.	Agomélatine (37) (38).....	64
2.5.3.1.	Pharmacodynamie.....	64
2.5.3.2.	Pharmacocinétique	64

2.5.3.3.	Posologies usuelles	65
2.5.3.4.	Contre-indications.....	66
2.5.3.5.	Effets indésirables	66
2.5.4.	Vortioxétine (39) (40).....	66
2.5.4.1.	Pharmacodynamie.....	66
2.5.4.2.	Pharmacocinétique	67
2.5.4.3.	Posologies usuelles	68
2.5.4.4.	Effets indésirables	68
3.	Rôle du pharmacien d'officine	69
3.1.	Analyse de prescription : ordonnance numéro 1	70
3.1.1.	Contexte	71
3.1.2.	Description de l'ordonnance	71
	Que comporte la prescription ?.....	71
	Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	71
	Y-a-t-il des contre-indications ?	71
	Les posologies sont-elles cohérentes ?.....	72
	Y-a-t-il des interactions ?	72
	Conseils	72
3.2.	Analyse de prescription : ordonnance numéro 2	73
3.2.1.	Contexte	74
3.2.2.	Description de l'ordonnance	74
	Que comporte la prescription ?.....	74
	Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	74
	Y-a-t-il des contre-indications ?	74
	Les posologies sont-elles cohérentes ?.....	75
	Y-a-t-il des interactions ?	75
	Conseils	75
3.3.	Analyse de prescription : ordonnance numéro 3	77
3.3.1.	Contexte	78
3.3.2.	Description de l'ordonnance	78
	Que comporte la prescription ?.....	78
	Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	78
	Y-a-t-il des contre-indications ?	78
	Les posologies sont-elles cohérentes ?.....	79
	Y-a-t-il des interactions ?	79
	Conseils	79
3.4.	Analyse de prescription : ordonnance numéro 4	80
3.4.1.	Contexte	81
3.4.2.	Description de l'ordonnance	81
	Que comporte la prescription ?.....	81
	Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	81
	Y-a-t-il des contre-indications ?	82
	Les posologies sont-elles cohérentes ?.....	82
	Y-a-t-il des interactions ?	82
	Conseils	83
3.5.	Analyse de prescription : ordonnance numéro 5	84
3.5.1.	Contexte	85
3.5.2.	Description de l'ordonnance	85

Que comporte la prescription ?	85
Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	85
Y-a-t-il des contre-indications ?	85
Les posologies sont-elles cohérentes ?	86
Y-a-t-il des interactions ?	86
Conseils	86
3.6. Analyse de prescription : ordonnance numéro 6	87
3.6.1. Contexte	88
3.6.2. Description de l'ordonnance	88
Que comporte la prescription ?	88
Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?	88
Y-a-t-il des contre-indications ?	88
Les posologies sont-elles cohérentes ?	88
Y-a-t-il des interactions ?	89
Conseils	89
3.7. Conseils du pharmacien	90
3.7.1. Conseils liés à la prise du traitement	90
3.7.2. Conseils liés à l'hygiène de vie	91
3.7.3. Conseils liés à l'alimentation	91
3.7.4. Autres méthodes	94
Conclusion	95
Références bibliographiques	96
Annexes	100
Serment De Galien	113

Table des illustrations

Figure 1 : Prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé de l'adulte (20)	34
Figure 2 : Mécanisme d'action des antidépresseurs au niveau d'une synapse (24).....	44

Table des tableaux

Tableau 1 : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	45
Tableau 2 : Inhibiteurs Sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline	49
Tableau 3 : Antidépresseurs tricycliques.....	52
Tableau 4 : Inhibiteurs de la monoamine oxydase	57
Tableau 5 : Composition aliments (41).....	92

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CI : Contre-Indication
CIM : Classification Internationale des Maladies
C_{max} : Concentration Maximale
DCI : Dénomination Commune Internationale
DHA : Acide docosahexaénoïque
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
ECT : Electroconvulsivothérapie
EDC : Episode Dépressif Caractérisé
EPA : Acide EicosaPentaénoïque
HAS : Haute Autorité de Santé
INR : International Normalized Ratio
IRSNa : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
MAO : MonoAmine Oxydase
MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
ODV : O-déméthylvenlafaxine
RTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales
TIP : psychoThérapie InterPersonnelle
WHO : World Health Organization
5-HT : 5- hydroxytryptamine

Introduction

D'après le WHO (World Health Organization), la dépression toucherait environ 300 millions de personnes, tout âge confondu, ce qui en fait le trouble mental le plus répandu dans le monde.

Elle se reconnaît au travers un ensemble de symptômes associés tel que l'insomnie, le manque d'appétit, l'épuisement, les douleurs névralgiques, une baisse de l'énergie associée à une augmentation de la fatigabilité, un sentiment d'irritabilité et un grand manque d'intérêt de la part du patient.

Chaque année, dans le monde, près de 800 000 personnes meurent en se suicidant. (1)

Malgré les traitements connus et efficaces, moins de la moitié des personnes affectées dans le monde en bénéficient. Le manque de moyens, la pénurie de soignants qualifiés et la stigmatisation sociale liée aux troubles mentaux font obstacles à l'administration de soins efficaces.

En France, la prévalence de cette pathologie est de 7,5% chez l'adulte, 4 à 8% chez l'adolescent et 2,1 à 3,4% chez l'enfant.

Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes et 50 à 80% des patients récidivent dans les cinq années suivant une première dépression. (2)

J'ai choisi d'aborder ce thème car une ordonnance sur trois à l'officine comporte un médicament appartenant à une classe médicamenteuse touchant à la psychiatrie, de ce fait le pharmacien joue un rôle prépondérant dans la bonne observance du traitement.

Nous verrons donc dans une première partie une description de la dépression, puis dans une seconde partie nous aborderons les traitements de ce trouble et pour finir nous verrons comment le pharmacien d'officine joue un rôle dans la délivrance et dans les conseils aux patients.

1. La dépression

Dans cette première partie nous allons aborder un lexique permettant de comprendre au mieux ce trouble mental, ainsi que sa place dans l'histoire, ensuite nous verrons comment elle est diagnostiquée et pour finir nous parlerons de la prise en charge des personnes atteintes de dépression.

1.1. Contexte lexical

1.1.1 Dépression

Dans les années 1950, ce mot est courant pour désigner différentes formes de tristesse et d'abattement.

La dépression est soignée par la psychothérapie et par les antidépresseurs.

On va distinguer les dépressions majeures ainsi que les dépressions moyennes et mineures.

1.1.2 Psychose

Dans le vocabulaire psychiatrique, le terme remplace celui de « folie » au cours du XIXe siècle. Il désigne aujourd'hui la schizophrénie, la paranoïa et la bipolarité.

1.1.3 Psychotropes

Ce sont les médicaments du psychisme et du comportement, on les divise en trois groupes :

- Psychotropes calmants et anti délirants : neuroleptiques, antiépileptiques
- Psychotropes mineurs : anxiolytiques
- Psychotropes stimulants : antidépresseurs

1.1.4 Acédie

C'est un mal défini au IV^e siècle par les moines chrétiens comme étant une irritation et une anxiété du cœur. C'est un péché capital dont l'Eglise se préoccupe jusqu'à la fin du Moyen Age.

1.1.5 Mélancolie

Ce mot provient du grec *melankholia* qui signifie « bile/ humeur noire ».

Dans l'Antiquité puis dans la médecine médiévale, le terme désigne une maladie de l'esprit caractérisée par la tristesse et la peur, causée par les dérèglements de l'humeur noire.

La psychiatrie la redéfinit au XIX^e siècle comme étant une monomanie, puis l'identifie à la fin du siècle à la psychose maniaco-dépressive.

1.1.6 Neurasthénie

Dans les années 1880, les psychiatres définissent cette maladie comme étant un état d'épuisement nerveux.

1.1.7 Névrose

Ce mot est apparu à la fin du XVII^e siècle, il recouvre d'abord tous les troubles nerveux sans origine organique connue, ensuite dans le vocabulaire Freudien il désigne une maladie nerveuse dont les symptômes traduisent un conflit psychique refoulé.

1.1.8 Spleen

En Anglais ce terme signifie « rate », siège de la bile noire. Le terme se diffuse au XIX^e siècle pour désigner la mélancolie et l'ennui profond.

1.1.9 Taedium vitae

Cette expression signifie « dégoût de la vie », elle est employée par les écrivains au XIX^e siècle.

1.2 Contexte historique

1.2.1 Chronologie de la dépression dans la société

V^e siècle avant JC : Hippocrate définit la mélancolie, associée à la bile noire, l'une des quatre humeurs qui composent le corps humain.

Fin du IV^e siècle après JC : Evagre le Pontique met en garde les moines contre l'acédie, causée par la tristesse, qui les frappe de dégoût pour leur vie.

XIII^e siècle : le péché d'acédie atteint le monde laïque, on peut le comparer à la paresse.

XIV^e – XV^e siècle : les médecins, tout en reprenant les idées d'Hippocrate sur la théorie des humeurs, font de la mélancolie une maladie. Ils préconisent des régimes de santé pour la soigner.

1514 : le peintre allemand Albrecht Dürer grave *Melencolia I* qui est un autoportrait de l'artiste en proie à l'inquiétude et au tourment.

1621 : Robert Burton, écrivain britannique signe *L'anatomie de la mélancolie*.

Cet auteur voulait guérir d'un mal dont il se croyait affecté : « J'écris sur la mélancolie en m'évertuant à éviter la mélancolie ».

L'œuvre se présente comme un traité médical, dans lequel Burton met en application ses connaissances sur le thème de la mélancolie.

1802 : Chateaubriand publie *René*, un livre dans lequel le héros est la première incarnation du « mal du siècle ».

1838 : le médecin Jean-Etienne Esquirol considéré comme le père de l'organisation de la psychiatrie française en faisant voter la loi du 30 juin 1838 obligeant chaque département à se doter d'un hôpital spécialisé, définit la mélancolie comme étant une monomanie.

1917 : Freud publie *Deuil et mélancolie* dans lequel il explique que le deuil est une réaction à la mort d'une personne et aussi à toute sorte de sentiment. Freud relève que le sentiment lié au deuil est une perte d'intérêt pour le monde extérieur, alors que dans la mélancolie c'est l'objet aimé qui est visé.

1938 : Les électrochocs sont employés pour la première fois pour traiter la schizophrénie.

1957 : Les antidépresseurs voient le jour.

1970 : La dépression est en tête des troubles mentaux.

1.2.2 La dépression au Moyen Age (3)

Entre le III^e et le IV^e siècle, une étrange inquiétude envahit les premiers moines chrétiens, ils sont en proie à un malaise qui les rend à la fois inquiets, insatisfaits, tristes et fatigués.

Le moine Evagre le Pontique va définir l'acédie : « le démon de l'acédie, qui est appelé aussi « démon de midi », est le plus pesant de tous les démons, il attaque le moine vers la quatrième heure (10 heures) et assiège son âme jusqu'à la huitième heure (14 heures). D'abord, il fait que le soleil paraît lent à se mouvoir, ou immobile, et que le jour semble avoir cinquante heures. Ensuite, il le force à avoir les yeux continuellement fixés sur les fenêtres, à bondir hors de sa cellule, à observer le soleil pour voir s'il est loin de la neuvième heure (15 heures), et à regarder de-ci, de-là... En outre, il lui inspire de l'aversion pour le lieu où il est, pour son état de vie même, pour le travail manuel, et, de plus, l'idée que la charité a disparu chez les frères, qu'il n'y a personne pour le consoler. Et s'il se trouve quelqu'un qui, dans ces jours-là, ait contristé le moine, le démon se sert aussi de cela pour accroître son aversion. Il l'amène alors à désirer d'autres lieux, où il pourra trouver facilement ce dont il a besoin, et exercer un métier moins pénible et qui rapporte davantage ; il ajoute que plaire au Seigneur n'est pas une affaire de lieu : partout en effet, est-il dit, la divinité peut être adorée. Il joint à cela le souvenir de ses proches et de son existence d'autrefois, il lui représente combien est longue la durée de la vie, mettant devant ses yeux les fatigues de l'ascèse ; et, comme on dit, il dresse toutes ses batteries pour que le moine abandonne sa cellule. Ce démon n'est suivi immédiatement d'aucun autre : un état paisible et une joie ineffable lui succèdent dans l'âme après la lutte ».

Ensuite au V^e siècle, le moine Jean Cassien va reprendre les idées d'Evagre et va définir l'acédie comme étant « une irritation et une anxiété du cœur », il va la classer parmi les péchés capitaux qui sont les principales tentations que le moine doit combattre pour atteindre la perfection.

Pour vaincre ce péché, Cassien propose des remèdes tels que : la force, la patience, la persévérance et le travail manuel.

Pierre Damien, moine ermite ayant vécu au XI^e siècle, insiste sur certaines manifestations de ce mal. En effet, il fut frappé par la somnolence qui atteint les moines durant la lecture, il décrit l'inévitable lourdeur des paupières duquel ils sont touchés. Pour lui, face à cette rébellion du corps contre les contraintes de la vie monacale, il ne faut pas céder mais à l'inverse augmenter les prières, les veilles et les jeûnes.

Au XII^e siècle, le chartreux Adam Scot décrit ainsi « une sorte d'anesthésie progressive et angoissante de l'âme qui se dessèche à tel point qu'elle ne peut plus avoir recours au pouvoir consolateur et purificateur des larmes ».

Au XIII^e siècle, saint Thomas d'Aquin considère l'acédie comme étant « une forme particulière de la tristesse causée par le refus du bien spirituel ; elle naît lorsque la chair l'emporte sur l'esprit. Ceux qui en sont victimes fuient tout ce qui peut procurer du bien à leur âme ». Pour lui l'acédie est d'abord un vice de l'âme, qui peut être favorisé mais non déterminé par des causes corporelles.

En 1250, Guillaume Peyraud publie *Somme des vertus et des vices*.

Pour lui, les manifestations de l'acédie chez les laïcs ne sont « que des différentes formes de paresse, telles que l'incapacité à supporter un lourd travail, la somnolence, la négligence, le manque de persévérance, la diminution progressive de l'efficacité de ceux qui travaillent toujours moins et toujours moins bien jusqu'à devenir inactifs, le laisser-aller de ceux qui ne s'inquiètent pas de protéger leurs biens, l'indolence de ceux qui préfèrent rester dans la misère plutôt que de se fatiguer ou bien encore la temporisation et la lenteur ».

Au XIV^e siècle, dans le *Fasciculus morum* (fascicule des mœurs), un remède contre l'acédie est proposé, « une sainte occupation » consistant à accomplir ses devoirs religieux et aussi à « labourer, semer, moissonner, faire la bière, cuire la nourriture, couper et coudre des vêtements et construire des maisons ».

C'est ainsi qu'à la fin du Moyen Age, l'acédie, sous la forme de la paresse, est devenue un péché contre Dieu et également un péché envers la société. (4)

1.2.3 La dépression dans les années 1830

Dans les années 1830, les écrivains romantiques sont atteints du « mal du siècle », ils sont livrés au désespoir, à l'ennui et à la fatigue.

François-René de Chateaubriand (1768-1848), écrivain français, est considéré comme l'un des précurseurs du mouvement romantique.

Dans son œuvre *René*, parue en 1802, il va raconter l'histoire d'un jeune européen à la recherche de son identité. Il va essayer de noyer sa mélancolie dans la contemplation de la nature. Hélas, au travers de ses voyages il ne réussira pas à trouver cette consolation existentielle. Il aspire même au suicide.

Le « mal du siècle », Chateaubriand l'attribue à l'influence du Christianisme qui reporte dans l'au-delà la promesse des joies infinies et qui suscite donc d'interminables rêveries.

Benjamin Constant (1767-1830), romancier français, publie *Adolphe* en 1816, œuvre dans laquelle il dépeint l'inexorable décomposition d'une relation amoureuse.

L'auteur cherche à peindre « une des principales maladies du siècle : cette fatigue, cette incertitude, cette absence de force, cette analyse perpétuelle ».

Dans *De l'esprit de conquête et d'usurpation* en 1815, Constant décrit l'Homme moderne en proie à « l'irrésolution morale déchirée entre le développement de l'intériorité et les nécessités de l'action ».

Lammenais (1792-1854), dans *Essai sur l'indifférence en matière de religion*, stigmatise l'incroyance des temps nouveaux. « Le siècle le plus malade n'est pas celui qui se passionne pour l'erreur, mais le siècle qui méprise, qui dédaigne la vérité ».

Dans les prémices de la monarchie de Juillet (1830-1848), Saint-Beuve, critique littéraire français, va préfacier la réédition d'*Oberman*, œuvre d'Etienne Pivert de Sénancour.

Il y écrit : « Quand le jour commence, je suis abattu, je me sens triste et inquiet, je ne puis m'attacher à rien, je ne vois pas comment je remplirai tant d'heures ». Etat d'esprit que l'on peut retrouver chez les personnes dépressives.

En 1836, le docteur Martial Brouc va établir une corrélation entre le suicide et le niveau d'instruction.

D'après lui, le déchaînement des désirs est l'explication la plus plausible au malaise des âmes.

« Nous désirons plus que nous pouvons. Tous les esprits n'aspirent qu'à prendre une part puissante au mouvement social : le peu de chemins qui y mènent sont donc encombrés par la foule des prétendants qui s'y étouffent les uns les autres ».

1.3 Diagnostic et description

1.3.1 Les principaux neuromédiateurs de la dépression (5)

La synapse est une zone de jonction soit entre un neurone et une cellule, soit entre deux neurones.

C'est une structure asymétrique composée d'une terminaison pré-synaptique (terminaison axonale), d'un espace ou fente synaptique et d'une membrane post-synaptique (neurone ou autre type cellulaire).

Un neurone comprend un corps cellulaire et des dendrites qui permettent la communication avec les récepteurs.

Le neuromédiateur est une molécule biologique sécrétée par des neurones, elle va agir pendant un temps très court, à faible concentration, sur des cellules très proches du neurone d'origine.

Le neuromédiateur sera libéré dans la fente synaptique et se fixera sur des cibles ou récepteurs post-synaptiques.

1.3.1.1 La sérotonine (6)

Cette molécule a été découverte dans les années 1930, dans les cellules endocrines de l'intestin, puis dans les plaquettes du sang où elle déclenche une vasoconstriction, puis fut identifiée dans la plupart des régions du cerveau.

La sérotonine possède 22 atomes et un noyau indole, elle dérive du tryptophane qui est un acide aminé essentiel d'origine alimentaire.

Sa sécrétion dans le corps humain est de l'ordre de 2 à 10 mg/jour.

Cette molécule a de multiples et puissants effets, de l'agitation avec confusion aux accidents cardiaques jusqu'aux grands états dépressifs. Cette grande diversité d'action tient à la multiplicité de ses récepteurs cérébraux et périphériques.

Au niveau périphérique, elle agit sur le cœur en provoquant de la tachycardie et une contractilité accrue, sur les artères par une vasoconstriction, sur la tension artérielle, sur l'agrégation plaquettaire et la coagulation, sur la motricité intestinale ou bien encore sur le métabolisme des graisses.

Au niveau cérébral, la sérotonine intervient au travers de ses récepteurs corticaux et d'encéphaliques, sur l'humeur, les fonctions cognitives, le sommeil, les douleurs, l'appétit ou la motricité.

1.3.1.2 La noradrénaline (7)

La noradrénaline, de la famille des catécholamines, est le neurotransmetteur du système nerveux sympathique.

Elle dérive de la dopamine et constitue l'un des précurseurs de l'adrénaline.

La noradrénaline fait également office d'hormone lorsqu'elle est libérée dans le sang au niveau des glandes médullosurrénales, souvent en cas de stress ou d'effort physique intense. Elle favorise ainsi l'excitation, la vigilance, l'apprentissage ou le sommeil.

La libération de noradrénaline entraîne de nombreux changements physiologiques : vasoconstriction périphérique, augmentation du rythme cardiaque, dilatation de la pupille ou bien encore ralentissement du péristaltisme intestinal.

Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont localisés dans le tronc cérébral, en majeure partie dans le *locus coeruleus*. Ils ont des prolongements vers de nombreuses régions du cerveau dont le système limbique impliqué dans la régulation des émotions.

Au niveau de ce système, une baisse de l'activité du circuit noradrénergique favoriserait la dépression. Dans les neurones noradrénergiques, l'enzyme intracellulaire MAO (monoamine-oxydase) dégrade les monoamines comme la noradrénaline, ce qui réduit la quantité libérée.

1.3.1.3 La dopamine (8)

La dopamine est une catécholamine naturelle, qui donne par synthèse la noradrénaline et l'adrénaline. La dopamine est synthétisée à partir de la tyrosine.

On la retrouve au niveau de la médullo surrénale, où sont produites ces deux molécules et au niveau des neurones post ganglionnaires du système nerveux sympathique.

La dopamine, à forte dose, stimule des récepteurs à la noradrénaline et l'activité cardiaque en intervenant sur les récepteurs vasculaires ou adrénergiques.

Au niveau cérébral, les actions de la dopamine s'exercent principalement sur les régions préfrontale, limbique et l'hippocampe, qui contrôlent la cognition, la mémoire, les émotions et qui pourraient être impliquées dans les psychoses, la schizophrénie, et la bipolarité.

Elles s'exercent aussi sur la région nigro-striale qui contrôle les mouvements. (9)

Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale jouent un rôle dans le développement de la motivation et dans les comportements adaptés en fonction de l'état physiologique de l'individu face aux changements de l'environnement.

De nombreuses études ont montré qu'au-delà des stimuli plaisants, les stimuli aversifs peuvent aussi changer l'activité des neurones dopaminergiques. Une expérience stressante ou aversive peut causer des activations ou des inhibitions des neurones dopaminergiques et/ou des changements du taux de dopamine libérée dans les régions de projections.

Or, l'exposition à un stress répété ou chronique est un facteur de risque pour le développement de troubles psychiatriques tels que la dépression ou le syndrome de stress post-traumatique. (10)

1.3.2 Signes cliniques et diagnostic

Les signes cliniques sont classés en quatre groupes :

- Altération de l'humeur :
 - Humeur dépressive avec sentiment de vide, présente toute la journée et ce tous les jours
 - Sentiment d'inutilité et culpabilité excessive
- Cognitions négatives :
 - Perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités habituellement agréables
 - Difficultés d'attention et de concentration
 - Baisse de confiance et d'estime de soi
 - Pensées récurrentes de mort avec idées et comportements suicidaires
- Modification des comportements :
 - Diminution de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité
 - Ralentissement de l'activité psychomotrice
- Altération des instincts de la vie :
 - Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
 - Modification de l'appétit (anorexie ou hyperphagie)

Le diagnostic, purement clinique, repose sur :

- L'association d'au moins quatre symptômes caractéristiques de la dépression, dont au moins deux signes cardinaux (humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir, diminution de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité)
- Leur persistance, tous les jours pendant au moins deux semaines
- L'induction d'une souffrance psychique et la rupture nette dans le fonctionnement habituel du patient (11)

Les troubles dépressifs sont classés en plusieurs degrés de sévérité, on les qualifie de :

- « Léger » lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic ; l'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres est seulement mineure ;
- « Sévère sans caractéristique psychotique » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres ;
- « Sévère avec caractéristiques psychotiques » lorsque s'ajoutent aux symptômes typiques de l'épisode dépressif sévère des idées délirantes ou des hallucinations, concordant ou non avec le trouble de l'humeur ;
- « Modéré » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres sont comprises entre ces deux extrêmes.

(12)

1.3.3 Evolution

En l'absence de prise en charge, un épisode dépressif peut durer entre 6 mois et 1 an.

Sous traitement, on observe une régression généralement en 3 à 6 mois.

Une rémission complète des signes cliniques supérieure à 6 mois traduit une guérison totale de l'épisode.

La dépression est une pathologie récurrente : le taux de récurrence après un premier épisode est de 50% et augmente après chaque épisode.

Dans 20% des cas, les symptômes persistent pendant deux ans, on parle alors de « dépression chronique ».

Les complications sont représentées principalement par le risque suicidaire, la désinsertion sur le plan familial, social et professionnel, ainsi que les troubles addictifs.

Parfois, un trouble dépressif récidivant peut évoluer vers un trouble bipolaire de l'humeur. (13)

1.3.4 Echelle d'Hamilton (14)

Cet outil fait partie de l'arsenal disponible afin d'identifier un épisode dépressif et d'en évaluer la sévérité.

La « Hamilton Depression Rating Scale » est développée et utilisée vers la fin des années 1950 pour, initialement, évaluer l'efficacité de la première génération des traitements antidépresseurs, dans les essais cliniques.

Publiée en 1960, l'échelle a été conçue pour être utilisée uniquement chez des sujets chez lesquels le diagnostic d'un trouble dépressif est établi.

Cette échelle remplit l'objectif de procurer un outil simple pour évaluer la sévérité quantitativement et pour montrer les changements de la maladie.

La Hamilton Depression Rating Scale comporte 21 items qui évaluent :

- L'humeur dépressive ;
- Les sentiments de culpabilité ;
- Le suicide ;
- L'insomnie d'endormissement ;
- L'insomnie du milieu de la nuit ;
- Le travail et les activités ;
- Le ralentissement psychomoteur ;
- L'agitation ;
- L'anxiété psychique ;
- L'anxiété somatique ;
- Les symptômes somatiques gastro-intestinaux ;
- Les symptômes somatiques généraux ;
- Les symptômes génitaux ;
- L'hypochondrie ;
- La perte de poids ;
- La prise de conscience de l'état dépressif ;
- La variation nycthémérale des symptômes ;
- La dépersonnalisation ;
- Les symptômes délirants et les symptômes obsessionnels et compulsifs.

1.3.5 Echelle de dépression de Montgomery et d'Asberg

La « Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale » (MADRS) est aussi une échelle employée pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur.

Elle apporte également des précisions quant aux changements dus aux traitements.

Elle évalue la gravité des symptômes dans divers domaines tels que l'humeur, la fatigue, le sommeil et l'appétit et les idées suicidaires.

Cette échelle constitue un complément à l'échelle d'Hamilton.

1.3.6 DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

1.3.6.1 Définition

La nécessité d'une classification des troubles mentaux a été claire tout au long de l'histoire de la médecine, mais jusqu'à récemment, il y avait peu de consensus sur les troubles à inclure et sur la méthode optimale pour leur organisation.

Les nombreux systèmes de classification mis au point au cours des 2 000 dernières années diffèrent par leur importance relative accordée à la phénoménologie, à l'étiologie et au traitement comme caractéristiques déterminantes. Certains systèmes n'incluaient qu'une poignée de catégories de diagnostics alors que d'autres en incluaient des milliers.

De plus, les systèmes de catégorisation des troubles mentaux diffèrent selon que l'objectif principal est d'être utilisé en clinique, en recherche ou en milieu administratif. (15)

Ce manuel fut publié pour la première fois en 1952, listant moins de cent pathologies.

Depuis 1980, il a évolué vers une approche de plus en plus catégorielle des maladies mentales.

Il est aujourd'hui, devenu une sorte de manuel de conversation entre spécialistes, et un outil incontournable dans le monde de la santé mentale. (16)

1.3.6.2 DSM I à IV

Le DSM-I, paru en 1952, dérive directement de la nomenclature « Medical 203 » publiée en 1943, qui répondait au besoin d'une classification pragmatique utilisable par des psychiatres militaires. Il sépare les troubles organiques des troubles non organiques, eux-mêmes divisées en troubles psychotiques, névrotiques et de personnalité.

Le DSM-II, paru en 1968, répond à un souhait d'harmonisation avec la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS.

Il introduit un chapitre distinct pour les troubles de l'enfant.

Le DSM-III paru en 1980, change le langage de la psychiatrie en éclipsant les termes psychanalytiques et en popularisant de nouveaux concepts tel que le trouble panique, l'état de stress post-traumatique et la personnalité borderline. Un de ses auteurs notables est le psychiatre américain Robert Spitzer.

Il repose sur un modèle biomédical et évacue toute considération sur l'étiologie des troubles psychiatriques. Les catégories sont dès lors définies par des critères diagnostiques quantitatifs dans le but d'augmenter la fiabilité du diagnostic et sa reproductibilité.

En 1987, une révision du DSM-III est publiée, le DSM-III-R, sous la direction de Spitzer. Les catégories sont renommées, réorganisées et des changements significatifs dans les critères ont été effectués. Six catégories ont été supprimées et les autres ont été mises à jour.

Dans la continuité des DSM, le DSM-IV tend à inclure des problèmes légers à côté de maladies psychiatriques graves. On y retrouve 410 pathologies. (17)

1.3.6.3 DSM V

La version 5 du DSM, parue en 2013, est la dernière en date.

Il diffère des derniers en traitant les troubles apparus dans l'enfance, ce qui aboutit à un chapitre sur les troubles neuro-développementaux et à la définition d'un « trouble du spectre de l'autisme ».

De nombreux chapitres sont nouveaux ou remaniés tels que ceux sur les troubles de l'humeur du DSM-IV scindés en troubles bipolaires et troubles dépressifs, les troubles obsessionnels-compulsifs et les troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress qui sont distingués des troubles anxieux.

D'autres chapitres évoluent pour ce qui est de la définition des troubles qui les composent, tels les troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites, les troubles bipolaires, la schizophrénie, les troubles dissociatifs, les dysfonctions sexuelles, les troubles à symptomatologie somatique.

Des troubles nouveaux apparaissent dans la classification principale, tels que le trouble de la communication sociale (pragmatique), le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle,

le sevrage du cannabis, les accès hyperphagiques, le sevrage de la caféine, la thésaurisation pathologique, la dermatillomanie, le jeu d'argent pathologique.

Nous allons voir en détails quelques troubles paru dans le DSM-V.

1.3.6.3.1 Le trouble dépressif caractérisé (18)

Ce trouble dure au moins deux semaines avec au moins cinq des symptômes suivants : humeur dépressive, ralentissement psychomoteur, diminution de l'intérêt et du plaisir, perte d'énergie, gain ou perte de poids, insomnie ou hypersomnie, sentiment de dévalorisation et de culpabilité, pensées de mort. Pour chacun de ces symptômes il faut mesurer l'intensité et la durée.

Il toucherait 7% des Américains, soit 25 millions de personnes, et trois fois plus de 20 à 30 ans qu'après 60 ans, et 1,5 à 3 fois plus de femmes.

On observe une régression dans les trois mois chez 20% des sujets et dans l'année dans 80% des cas.

Le suicide peut intervenir à tout moment, c'est donc pour cette raison qu'un suivi régulier est nécessaire.

Le trouble s'accompagne aussi de changements des affects, des cognitions et des fonctions neurovégétatives.

1.3.6.3.2 Le trouble dépressif persistant

Ce trouble est similaire au précédent au niveau des symptômes, seule la durée supérieure ou égale à deux ans les différencie.

1.3.6.3.3 Le trouble disruptif

Ce trouble concerne les enfants jusqu'à 18 ans.

Ceux-ci sont irritables pendant une longue période, et leur comportement est fréquemment hors de contrôle. Ils ont des accès de colère fréquents et violents qui sont bien plus intenses et longs que la situation ne le justifie.

Pendant ces accès de colère, ils peuvent détruire la propriété d'autrui ou lui faire mal. Entre ces accès de colère, les enfants se montrent irritables ou énervés la majorité du temps et presque tous les jours. Ce trouble débute généralement entre l'âge de 6 et 10 ans.

1.3.6.3.4 Le trouble dysphorique prémenstruel

Le trouble est une forme sévère du syndrome prémenstruel avec au premier plan des symptômes psychiatriques, survenant durant la dernière semaine de la phase lutéale et s'améliorant au début de la phase folliculaire.

Les caractéristiques essentielles sont : une humeur dépressive, une anxiété et une labilité émotionnelle marquées, ainsi qu'une diminution de l'intérêt pour les activités de la vie quotidienne.

Selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists, un pourcentage variant entre 20 et 40% des femmes en âge de procréer présenteraient un syndrome pré menstruel.

Cependant, d'autres recherches épidémiologiques sur la prévalence indiqueraient que 80 à 90% des femmes en âge de procréer présenteraient un syndrome pré menstruel.

50% des femmes présenteraient une symptomatologie modérée, 35% des femmes souffriraient de symptômes perturbant leur vie sociale, professionnelle ou familiale et 5 à 10% des femmes souffriraient d'un syndrome prémenstruel sévère avec une perturbation grave de tous les aspects de la vie quotidienne. (19)

1.3.6.3.5 Le trouble dépressif induit par les drogues

D'après les études épidémiologiques menées en population générale, les troubles dépressifs sont fréquemment associés aux addictions aux drogues, notamment au cannabis, aux opiacés, à la cocaïne et d'autres stimulants.

Les troubles dépressifs peuvent se rencontrer à tous les stades de l'évolution du processus addictif.

Parmi les symptômes on retrouve : irritabilité, conduites de risques, comportements agressifs, conduites suicidaires, intoxications massives..

Les signes dépressifs habituels de dépression sont retrouvés au second plan du tableau clinique : tristesse, ralentissement, perte de l'élan vital, auto-dévalorisation..

Après sevrage, les troubles dépressifs peuvent être liés aux processus de deuil du toxique, aux difficultés à trouver d'autres investissements et à surmonter les aléas de la vie sans drogues et aux réaménagements de la personnalité.

La consommation excessive de cannabis, d'opiacés et de cocaïne est associée à une augmentation du risque suicidaire, notamment en cas d'association à d'autres addictions, en particulier d'alcool-dépendance.

1.4 Prise en charge

Lors de la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé (EDC), une psychothérapie est toujours recommandée quelle que soit la sévérité de l'EDC.

Dans les formes légères, les antidépresseurs ne sont pas recommandés. On les utilise dans les formes modérées à sévères.

1.4.1 Objectifs et stratégie thérapeutiques des prises en charge

L'objectif du traitement est d'améliorer l'humeur et de prévenir du risque suicidaire.

Selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé), la prise en charge comporte :

- Une phase d'attaque, dont le but est la rémission complète des symptômes et dont l'efficacité est évaluée au bout de 4 à 8 semaines.
- Une phase de consolidation durant 6 mois à 1 an après l'obtention de la rémission complète visant à prévenir le risque de rechute.

Une hospitalisation peut être recommandée dans certaines situations : risque de suicide élevé, retentissement somatique important (agitation anxieuse, anorexie), certaines formes sévères de dépression, présence de symptômes psychotiques ou sevrage de substances psychoactives.

- Pour les épisodes d'intensité légère, en première intention, le traitement fait appel à la psychothérapie.
- Pour les épisodes d'intensité modérée, on retrouve la psychothérapie en première intention avec association d'un antidépresseur.

Si la rémission n'est pas complète, il est recommandé d'augmenter la posologie de l'antidépresseur ou de changer de molécule, tout cela en parallèle de la psychothérapie.

Après 4 à 8 semaines, en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, le diagnostic d'épisode sévère et l'avis d'un psychiatre doivent être envisagés.

→ Pour les épisodes d'intensité sévère, une prise en charge par un psychiatre associant d'emblée antidépresseur et psychothérapie est recommandée.

Après 4 à 8 semaines, en cas de rémission partielle ou d'aggravation, l'hospitalisation est recommandée.

De par sa bonne tolérance et sa rapidité d'action, l'électroconvulsivothérapie peut être intéressante dans les formes sévères.

PRISE EN CHARGE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF DE L'ADULTE

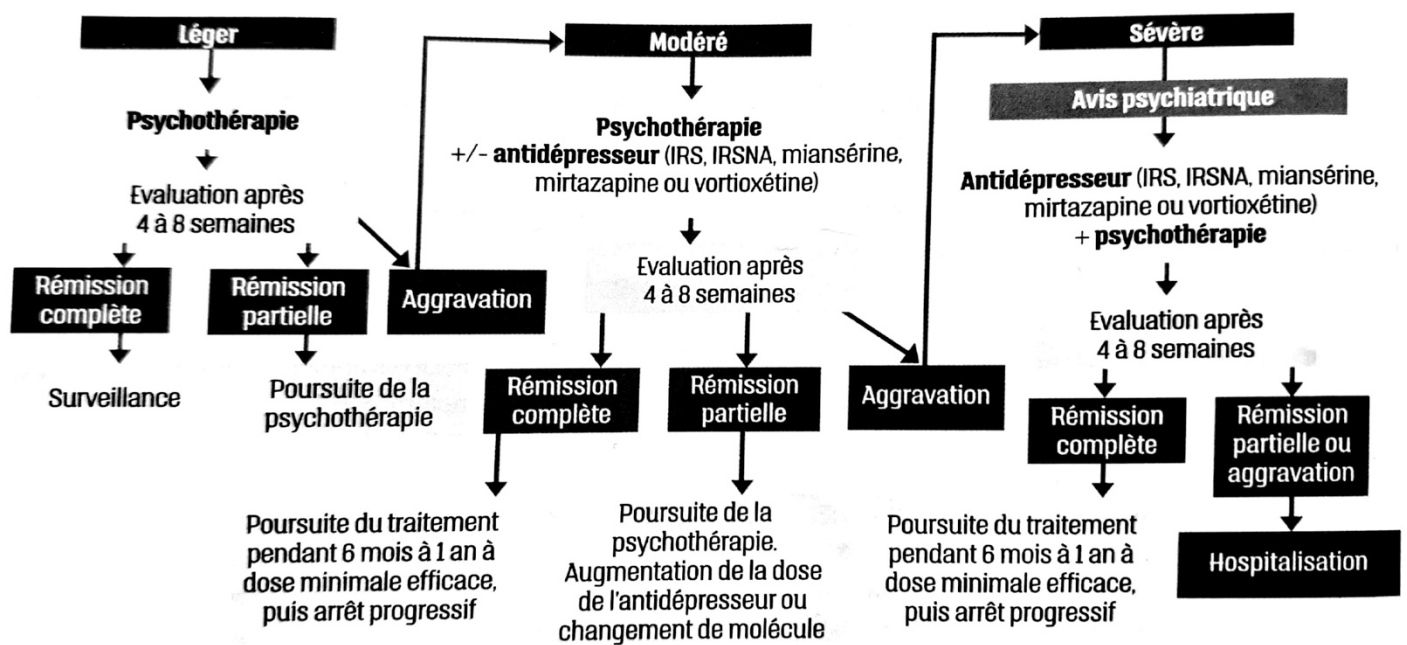


Figure 1 : Prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé de l'adulte (20)

1.4.2 Traitements médicamenteux

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
- Les imipraminiques, tricycliques ou non
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A
- Les « autres antidépresseurs » (de mécanisme pharmacologique différent)

Il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

Le choix de l'antidépresseur est fonction du profil d'effets indésirables, du risque d'interactions et de la réponse antérieure à un traitement.

En première intention, il est recommandé un ISRS ou un IRSNa ou encore la miansérine ou la mirtazapine.

Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés en deuxième intention en raison de leur toxicité cardio vasculaire.

La tianeptine, en raison de son risque de dépendance et l'agomélatine, en raison de son hépatotoxicité sont recommandées en troisième intention.

Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernière intention, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait des leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Il est recommandé de prendre en compte les éléments suivants pour le choix d'un antidépresseur :

- Le respect des contre-indications, notamment :
 - Les comorbidités somatiques
 - Les interactions médicamenteuses
- Le risque de létalité lors d'un surdosage
- Le profil des effets indésirables (sédation, prise de poids, effets indésirables anticholinergiques)
- L'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (recherche d'une stimulation ou d'une sédation)

- La réponse antérieure à un traitement par antidépresseur du patient
- La maniabilité de l'antidépresseur, c'est à dire, le plus simple à prescrire à dose efficace et le plus simple pour le patient afin qu'il y ait une bonne observance

1.4.2.1 Suivi et arrêt du traitement

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

Il est recommandé de surveiller de manière rigoureuse le patient par des consultations régulières, plus particulièrement en début de traitement, afin de rechercher un comportement suicidaire, une agitation ou tout autre facteur majorant le risque suicidaire mais également les effets indésirables somatiques. Les effets indésirables éventuels apparaissent avant les effets bénéfiques, et doivent être anticipés et précisés au patient pour améliorer l'adhésion au traitement.

Il est recommandé, pour évaluer la dose minimale efficace des antidépresseurs, de prendre en compte notamment :

- L'âge du patient
- Ses comorbidités
- Les traitements concomitants
- Les effets indésirables attendus de l'antidépresseur

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

Après rémission, il est préférable que le traitement d'un EDC se prolonge entre 6 mois et 1 an, dans le but de prévenir les rechutes.

L'arrêt du traitement ne doit pas se faire à l'initiative du patient sans accompagnement médical. En effet, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur, sur plusieurs semaines ou mois.

Il apparaît préférable de choisir une période de stabilité dans la vie sociale et affective du patient afin de mieux apprécier le retentissement et la rechute sans mêler plusieurs variables.

D'autre part, un syndrome de sevrage peut apparaître en cas d'arrêt brutal ou de traitement antidépresseur à demi-vie courte. Dans ce cas, il est souhaitable de rassurer le patient sur le caractère temporaire de ce symptôme, et si nécessaire revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif.

1.4.2.2 Cas particuliers

1.4.2.2.1 Patients âgés

On considère un patient comme âgé dès lors qu'il a plus de 65 ans.

L'antidépresseur doit être initié à dose faible et évalué après 6 à 12 semaines du fait de la réponse au traitement plus lente.

Le risque de rechutes étant plus élevé, la durée du traitement après rémission doit être au moins d'un an.

Les molécules recommandées en première intention sont les mêmes que pour la population adulte.

Toutefois une surveillance étroite de la natrémie est recommandée sous ISRS, notamment en cas d'association de traitement diurétique. L'hyponatrémie pouvant induire une confusion.

Les antidépresseurs tricycliques ne sont qu'exceptionnellement indiqués après 75 ans en raison du risque accru de troubles cognitifs, d'hypotension orthostatique, de glaucome par fermeture de l'angle et de constipation.

1.4.2.2.2 Femme enceinte ou allaitante

Selon le centre de référence des agents tératogènes, si un antidépresseur est nécessaire, certains ISRS, IRSNa et tricycliques sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse.

En cas d'allaitement, les antidépresseurs associés à un passage faible dans le lait sont la paroxétine, la sertraline et les imipraminiques.

Cependant, il est précisé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), que la paroxétine et la fluoxétine exposent à un risque malformatif cardiovasculaire et les ISRS en fin de grossesse, au risque de syndrome sérotoninergique et d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.

1.4.2.2.3 Population pédiatrique

Chez l'enfant c'est toujours la psychothérapie qui est proposée en première intention.
Un traitement par antidépresseur n'est envisagé qu'en cas d'échec de celle-ci.

Seules la fluoxétine et l'amitriptyline ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères en pédiatrie.

1.4.3 Electroconvulsivothérapie (ECT) (21)

L'ECT, aussi appelée sismothérapie, est un traitement médical efficace pour plusieurs troubles mentaux et certaines conditions médicales graves.

Après une anesthésie générale, un courant électrique est envoyé pendant quelques secondes au niveau de la tête avec des électrodes. Ce courant produit une convulsion indolore de courte durée dans le cerveau.

Selon les études, l'ECT provoquerait dans le cerveau les mêmes changements que les antidépresseurs, mais de façon plus rapide.

De nos jours, l'ECT est administrée aux personnes souffrant de dépression majeure sévère, de certaines formes de trouble bipolaire, de catatonie ou de schizophrénie.

Selon l'Association Américaine de psychiatrie, 50 à 60% des individus souffrant de dépression majeure sévère obtiennent une amélioration marquée quand l'ECT est utilisée après l'échec d'un ou de plusieurs essais d'antidépresseurs.

Il existe plusieurs techniques de stimulation :

- ECT unilatérale : la stimulation électrique est réalisée avec une électrode placée sur la tempe, une autre sur le sommet de la tête.
- ECT bifrontale : la stimulation électrique est réalisée avec deux électrodes placées sur le front.
- ECT bitemporale : la stimulation électrique est réalisée avec deux électrodes placées sur les tempes droite et gauche.

L'emplacement des électrodes est choisi par le médecin, selon la gravité des symptômes et les effets indésirables potentiels.

Dans l'état actuel des connaissances, la stimulation bitemporale semble donner des résultats plus rapides, mais elle cause davantage d'effets indésirables.

Les ECT bifrontale et unilatérale seront donc à privilégier dans un premier temps. En cas d'inefficacité de ces deux techniques de stimulation, l'ECT bitemporale doit être envisagée.

Une réponse au traitement est habituellement obtenue après une série de 6 à 12 séances d'ECT en moyenne, à raison de 2 à 3 séances par semaine.

Néanmoins, le nombre de séances nécessaires pour obtenir une amélioration clinique optimale peut varier d'un usager à l'autre en raison de la sévérité de sa maladie. C'est pourquoi la condition médicale de l'usager est évaluée périodiquement par son médecin tout au long du traitement par ECT.

Il est fréquent et normal que l'usager soit confus et désorienté au réveil : ceci est dû à la fois à l'anesthésie et à l'ECT. Habituellement, cette confusion disparaît rapidement.

Certaines personnes souffrent de maux de tête, de courbatures ou de raideurs musculaires après l'intervention. Ces problèmes disparaissent au cours de la journée.

Les troubles de mémoire sont les effets indésirables qui suscitent le plus d'attention : ils sont de deux types. Le premier est une perte de mémoire, dite antérograde, se manifestant par l'oubli d'informations récemment acquises comme les conversations ou les lectures faites quelques jours ou heures avant ou après la séance d'ECT. Le deuxième type de perte de mémoire, dite rétrograde, concerne certains événements du passé. Les données scientifiques semblent démontrer que ces troubles durent entre quelques jours et quelques mois. Dans de rares cas, certains souvenirs peuvent être définitivement effacés.

1.4.4 Stimulation magnétique transcrânienne répétée (22)

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (ou repetitive Transcranial Magnetic Stimulation : r-TMS) à visée antidépressive s'est considérablement développée ces dernières années. La technique a été approuvée aux Etats-Unis pour le traitement de patients atteints de dépression majeure unipolaire n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur.

La r-TMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive, introduite par Anthony Barker et son équipe en 1985. Fondée sur la loi d'induction électromagnétique mutuelle, elle permet de moduler la neurophysiologie cérébrale par l'intermédiaire d'impulsions électromagnétiques. Celles-ci sont capables d'induire, entre autres, des mouvements en stimulant directement le cortex moteur afin d'en mesurer la connectivité et l'excitabilité.

La r-TMS peut avoir des effets thérapeutiques dans de nombreuses pathologies psychiatriques.

Dans le cas de la dépression majeure, la physiopathologie sous-tend en partie un dysfonctionnement métabolique et électrophysiologique du lobe préfrontal gauche, des connexions préfronto-cingulo-thalamiques et une dysrythmie des oscillations neuronales thalamo-corticales. La r-TMS exerce son effet antidépresseur par l'intermédiaire de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (hypométabolisme préfrontal gauche et hypermétabolisme préfrontal droit dans la dépression), de son effet activateur sur la neurotransmission dopaminergique, et de l'inhibition du cortex préfrontal dorsolatéral droit et des zones limbiques (amygdales, thalamus, cingulum antérieur), impliquées dans la régulation de l'humeur et elles-mêmes connectées au cortex préfrontal.

De ce fait, la r-TMS normaliserait les dysfonctionnements observés au niveau de la modulation du débit sanguin et de l'excitabilité cérébrale préfrontale, avec de surcroît des effets potentiellement neurotrophiques et neuroplastiques. (23)

La stimulation magnétique transcrânienne peut induire des effets indésirables mineurs.

Ceux-ci sont généralement légers et ont tendance à s'améliorer après la première ou la deuxième semaine de traitement. On retrouve entre autres :

- Maux de tête
- Douleurs au cuir chevelu au point de stimulation,
- Picotements, spasmes et contractions des muscles faciaux,
- Étourdissements,

Les effets indésirables sérieux sont rares mais ils peuvent inclure :

- Convulsions car la r-TMS abaisse le seuil épileptogène,
- Manies, en particulier chez les personnes atteintes de troubles bipolaires,
- Pertes d'audition causées par le bruit durant le traitement.

1.4.5 Psychothérapies

Les interventions psychothérapeutiques sont choisies selon :

- Le fonctionnement psychique et les préférences éventuelles du patient
- La présence de facteurs de stress psychosociaux significatifs et des difficultés interpersonnelles du patient
- Les réponses antérieures positives à un type spécifique de psychothérapie
- La disponibilité et les compétences du clinicien dans les approches spécifiques psychothérapeutiques
- Les possibilités de prise en charge financière

Les psychothérapies (individuelles, familiales ou de groupe) les plus usuelles et ayant fait leur preuve d'efficacité sont :

- La psychothérapie de soutien
- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)
- Les psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration analytique
- Les thérapies systémiques

D'autres psychothérapies existent, comme la psychoThérapie InterPersonnelle (TIP) ou la thérapie d'acceptation et d'engagement.

1.4.5.1 La psychothérapie de soutien

Elle peut être réalisée par un médecin généraliste ou un psychiatre, psychologue clinicien ou psychothérapeute.

Le soutien psychothérapique propre à la relation de soins est une composante fondamentale du traitement de la dépression et cet accompagnement améliore l'adhésion au traitement médicamenteux.

Une psychothérapie de soutien comprend :

- ❖ De l'empathie, confiance et soutien avec écoute active,
- ❖ Des actions : clarifier les problématiques, travailler sur l'histoire du sujet, ses émotions, ses perceptions, aider à la résolution de problèmes. Tout cela dans une dimension directive de conseil, d'information et d'explications
- ❖ Des collaborations :
 - ✓ Une vérification et un maintien de l'alliance thérapeutique avec le patient,
 - ✓ Une relation collaborative impliquant le patient, le conjoint et/ou

- l'entourage de manière adaptée à la situation, et impliquant la construction d'objectifs communs,
- ✓ Une prise en charge psychosociale
- ✓ Des aménagements du travail

1.4.5.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les thérapies comportementales et cognitives sont des prises en charge de la souffrance psychique via une méthode appliquée au cas particulier d'une personne.

Elles ont l'avantage de proposer une modélisation du fonctionnement humain basée sur les théories de l'apprentissage. Ainsi, le postulat de base des TCC considère un comportement inadapté comme la résultante d'apprentissages liés à des expériences antérieures survenues dans des situations similaires, puis maintenus par les contingences de l'environnement.

La thérapie visera, par un nouvel apprentissage, à remplacer le comportement inadapté par un comportement plus adapté correspondant à ce que souhaite le patient.

Sur le plan cognitif, les TCC cherchent à repérer les pensées inadaptées face aux situations, à identifier les schémas cognitifs profonds et à les remettre en question.

La durée d'une TCC individuelle varie entre 16 et 20 séances réparties sur une période de 3 ou 4 mois.

Pour les patients ayant une dépression d'intensité modérée à sévère, deux séances par semaine pour les 2 à 3 premières semaines de traitement sont à envisager.

Pour tous les patients ayant un épisode dépressif caractérisé, les sessions de suivi d'une TCC individuelle consistent en trois à quatre séances réparties sur une période de 3 à 6 mois.

Un traitement antidépresseur doit être envisagé chez les patients qui ont une réponse insuffisante après 12 à 16 semaines.

1.4.5.3 Les psychothérapies psychodynamiques

La psychanalyse a pour but de faire revenir au niveau conscient chez le patient, par la parole, les conflits et traumatismes enfouis dans l'inconscient à l'origine de troubles psychiques actuels, conditionnant l'équilibre psychique et le plaisir ou la difficulté à vivre. Le psychisme humain fonctionne sur la base des conflits liés au développement de la personne,

ces événements laissant des traces profondes, en partie inconscientes.

Au cours des psychothérapies psychodynamiques, l'analyste intervient généralement en aidant la personne à parler et à analyser les situations traumatiques du passé ou de ses difficultés relationnelles et à diminuer les tensions psychiques et l'anxiété.

La durée d'une psychothérapie psychodynamique de court terme est d'environ 16 à 20 séances réparties sur 4 à 6 mois.

1.4.5.4 Les thérapies systémiques

La thérapie systémique vise à identifier le contexte personnel, familial, social, professionnel, qui a vu l'émergence d'un épisode dépressif comme attitude permettant de montrer la difficulté du patient dans la gestion d'une situation problématique. Trouver un nouvel équilibre par des changements du système aidera le patient à opérer les changements personnels qui l'aideront à s'améliorer.

2. Les traitements médicamenteux

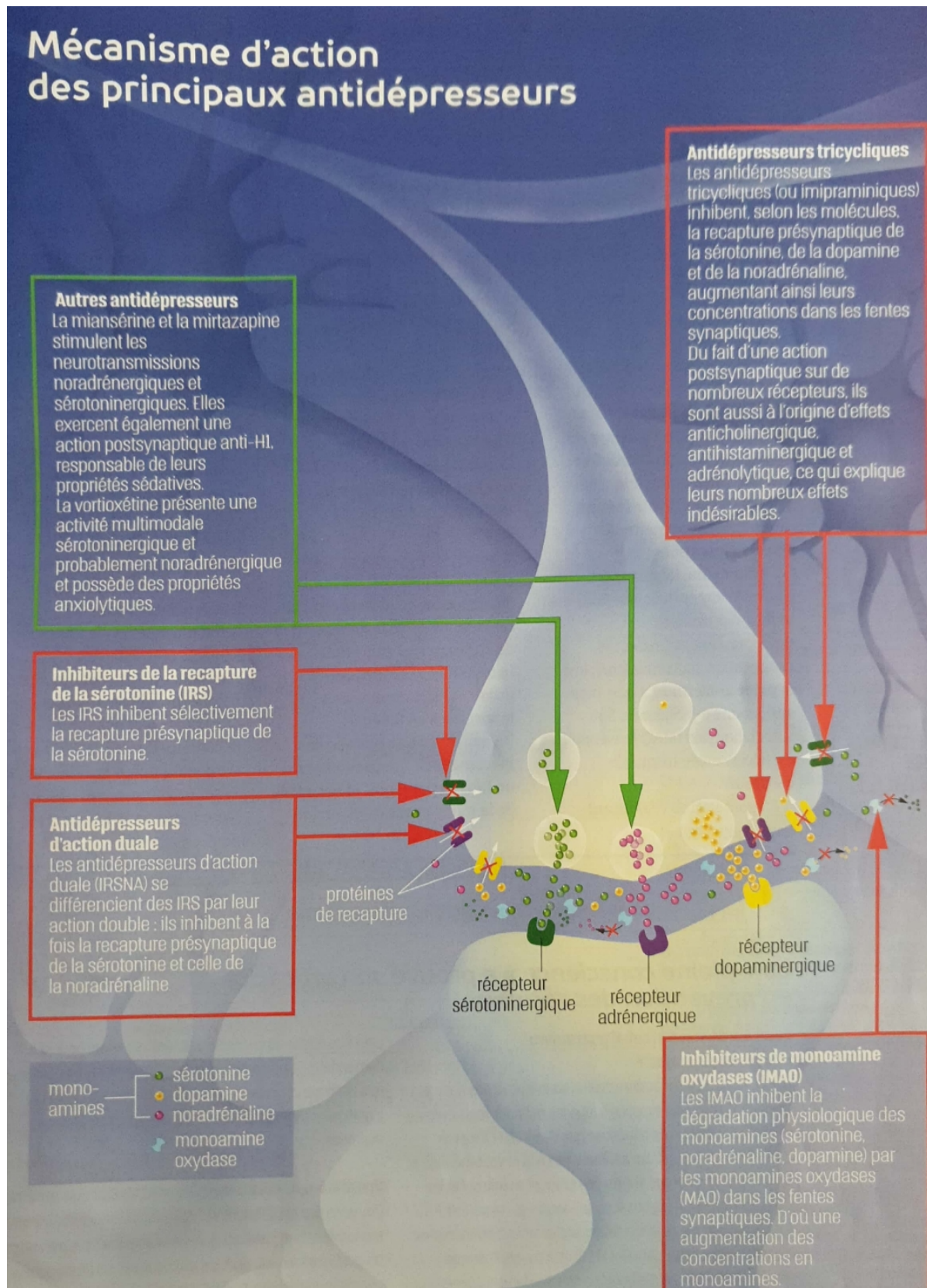


Figure 2 : Mécanisme d'action des antidépresseurs au niveau d'une synapse (24)

2.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS font partie des antidépresseurs utilisés en première intention pour traiter un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère ou même légère (en cas d'aggravation après une psychothérapie menée seule pendant 4 à 8 semaines).

La fluoxétine a une AAM dans les épisodes dépressifs de l'enfant à partir de 8 ans.

Certaines molécules sont également indiquées dans les troubles obsessionnels compulsifs (chez l'enfant, ce sera la sertraline), la boulimie, les attaques de panique, la phobie sociale et l'anxiété généralisée.

Tableau 1 : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	
DCI (Dénomination Commune Internationale)	Spécialité
Citalopram	Seropram®
Escitalopram	Seroplex®
Fluoxétine	Prozac®
Fluvoxamine	Floxyfral®
Paroxétine	Deroxat®
Sertraline	Zoloft®

Nous allons nous focaliser sur une molécule afin de décrire la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, les posologies usuelles, les contre-indications, les interactions et enfin les effets indésirables.

Cas de l'escitalopram (25) (26) :

2.1.1. Pharmacodynamie

L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5- hydroxytryptamine ou 5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal.

L'inhibition de la recapture de la 5-HT est le seul mécanisme d'action expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

2.1.2. Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale (C_{max}) est de 4 heures.

Distribution :

Le volume apparent de distribution après administration orale est de 12 à 26 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.

Métabolisme :

L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé, tous deux pharmacologiquement actifs.

Élimination :

La demi-vie d'élimination après des doses répétées est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale est d'environ 0,6 l/min.

L'escitalopram et ses métabolites majeurs semblent être éliminés par voie hépatique et par voie rénale. La majeure partie étant éliminée sous forme de métabolites urinaires.

2.1.3. Posologies usuelles

Épisodes dépressifs majeurs :

La posologie usuelle est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour ce qui représente la posologie maximale.

Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après la disparition des symptômes, la poursuite du traitement pendant au moins 6 mois est nécessaire.

2.1.4. Contre-indications (CI)

CI Strictes :

Association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase IMAO non sélectifs et irréversibles : des cas de réactions sévères tel qu'un syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des

patients traités par un ISRS en association avec un IMAO ou chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO. Un traitement par escitalopram doit commencer au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO irréversible et au moins 7 jours doivent s'écouler entre la fin d'un traitement par escitalopram et le début d'un traitement par IMAO.

Les ISRS sont contre indiqués chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT ou prenant des traitements susceptibles d'allonger cet intervalle.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Médicaments sérotoninergiques : leur association (tramadol et triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique.
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : en effet, les ISRS peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple antidépresseurs (tricycliques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion et tramadol]
- Lithium, tryptophane : une potentialisation des effets a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ISRS et de lithium ou tryptophane
- Millepertuis : la prise concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables
- Hémorragie : les effets des anticoagulants oraux peuvent être altérés lors d'une association avec l'escitalopram. Les tests de la coagulation chez les patients traités avec des anticoagulants oraux doivent être soigneusement contrôlés, en particulier lors du début et de l'arrêt du traitement par escitalopram. L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter le risque de saignement

2.1.5. Interactions

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram :

Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'isoenzyme CYP2C19. L'administration concomitante d'escitalopram et d'oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19) à la posologie de 30 mg une fois par jour a entraîné une augmentation modérée (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram.

L'administration concomitante d'escitalopram avec de la cimétidine (inhibiteur enzymatique non spécifique moyennement puissant) à la posologie de 400 mg deux fois par jour a montré une augmentation modérée (d'environ 70 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram.

La prudence est donc recommandée en cas d'association avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 ou la cimétidine. Une diminution de la posologie de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction du suivi des effets indésirables au cours du traitement concomitant.

Effets de l'escitalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments :

L'escitalopram est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et dont la marge thérapeutique est étroite comme le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol, ou certains médicaments du système nerveux central principalement métabolisés par le CYP2D6 comme les antidépresseurs tels que la clomipramine ou les antipsychotiques comme la rispéridone et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut être justifiée.

2.1.6. Effets indésirables

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement par ISRS conduit habituellement à la survenue de symptômes liés à cet arrêt.

Les réactions le plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels : paresthésies et sensations de choc électrique, troubles du sommeil : insomnie et rêves intenses, agitation ou anxiété, nausées et vomissements, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels.

Généralement, ces événements sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, néanmoins, ils peuvent être d'intensité sévère et se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses.

Allongement de l'intervalle QT :

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les

patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques.

2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (27)

Ils sont aussi appelés antidépresseurs à « dualité d'action » du fait de leur impact sur le système sérotoninergique et noradrénergique.

Tableau 2 : Inhibiteurs Sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline

Inhibiteurs Sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	
DCI	Spécialité
Duloxétine	Cymbalta®
Milnacipran	Ixel®
Venlafaxine	Effexor®

Cas de la venlafaxine (28)

2.2.1. Pharmacodynamie

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central.

Les études précliniques ont montré que la venlafaxine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine.

2.2.2. Pharmacocinétique

Absorption :

Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. Après administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine sont atteintes en 2 heures. Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine sont atteintes dans les 5,5 heures. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine

sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate.

Distribution :

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine est peu liée aux protéines plasmatiques humaines (27 %).

Métabolisme :

La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP 2D6 en son principal métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine (ODV). Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP 3A4.

Élimination :

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %).

2.2.3. Posologies usuelles

Épisodes dépressifs majeurs :

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission

2.2.4. Contre-indications

L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie.

La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible et doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible.

2.2.5. Interactions médicamenteuses

Avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :

- IMAO non sélectifs irréversibles
- IMAO sélectif réversible (moclobémide)
- IMAO réversible, non sélectif (linézolide)

Risque de syndrome sérotoninergique :

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, les amphétamines, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphan et la méthadone), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique, avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine.

Avec des médicaments allongeant l'intervalle QT :

Le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire est augmenté avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. Les associations sont donc à éviter.

Les classes correspondantes incluent :

- Les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III (par exemple la quinidine, l'amiodarone, le sotalol),
- Certains macrolides (l'érythromycine),
- Certains antihistaminiques,
- Certains antibiotiques de la famille des quinolones (moxifloxacine).

2.2.6. Effets indésirables

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables rapportées comme très fréquentes ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation.

2.3. Antidépresseurs Tricycliques (29)

Ils sont aussi appelés aussi antidépresseurs imipraminiques.

Au-delà d'une augmentation des taux de plusieurs monoamines, les tricycliques ont des effets post synaptiques antihistaminiques, anticholinergiques et adrénolytiques importants qui justifient leur utilisation en deuxième intention.

Tableau 3 : Antidépresseurs tricycliques

Antidépresseurs tricycliques	
DCI	Spécialités
Amitriptyline	Elavil®, Laroxyl®
Amoxapine	Défanyl®
Clomipramine	Anafranil®
Dosulépine	Prothiaden®
Doxépine	Quitaxon®
Imipramine	Tofranil®
Maprotiline	Ludiomil®
Trimipramine	Surmontil®

Cas du Laroxyl (30)

2.3.1. Pharmacodynamie

Les effets thérapeutiques reposent sur une diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.

Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.

Les propriétés adrénolytiques peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

2.3.2. Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité de l'amitriptyline est variable d'un sujet à l'autre (de 25 à 50 % environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de l'amitriptyline est réduite après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale.

Distribution :

L'amitriptyline passe la barrière hémato-encéphalique et vraisemblablement dans le lait maternel.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 90 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'amitriptyline varie d'un sujet à l'autre : elle est comprise entre 22 et 40 heures.

Métabolisme :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : l'effet de premier passage puis la biotransformation intense expliquent :

- la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min)
- la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire.

Le métabolite principal (pour 40 %) de l'amitriptyline est la nortriptyline, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs. Leur inactivation se fait par glucuro-ou sulfoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Elimination :

80 % des conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et 20 % dans les fèces.

2.3.3. Posologies usuelles

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.

La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

En psychiatrie infantile, la dose quotidienne efficace est inférieure ou égale à 1 mg/kg de poids corporel (soit une goutte par kilo).

La présentation en goutte (1 goutte = 1 mg) permet d'adapter la posologie au milligramme près pour chaque patient et d'atteindre la dose efficace par paliers.

Le comprimé dosé à 25 mg peut prendre le relais de la forme gouttes.

2.3.4. Contre-Indications

- Hypersensibilité à l'amitriptyline.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association aux IMAO non sélectifs (iproniazide) et au sultopride.

2.3.5. Interactions

Avec les médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques, des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine), des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux et du baclofène.

Avec les médicaments atropiniques :

Les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H₁ atropiniques, les antiparkinsoniens

anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Avec les médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants devra être soigneusement surveillée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion, le tramadol.

Risque de syndrome sérotoninergique :

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner un décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- Psychiques (agitation, confusion, hypomanie,),
- Végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma),
- Moteurs (myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité),
- Digestifs (diarrhée).

2.3.6. Effets indésirables

Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.

- Liés aux effets périphériques de la molécule : ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie.
 - Effet anticholinergique
 - Effet adrénolytique

- Liés aux effets centraux :
 - Fréquemment observée : somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement
 - Beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique
- Liés à la nature même de la maladie dépressive :
 - Levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire
 - Inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques
 - Réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques
 - Manifestations paroxystiques d'angoisse.

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :

- Une prise de poids qui est le problème majeur et qui peut conduire à une mauvaise observance voire un arrêt du traitement
- Des troubles de la conduction ou du rythme (observés à des doses élevées),
- Des troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée,
- Des bouffées de chaleur
- Des réactions cutanées allergiques,
- Des hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles,
- Des troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie,
- Un risque de syncope

2.4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (31)

Les IMAO provoquent une accumulation de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine. Leurs effets indésirables potentiellement graves et leurs nombreuses interactions en font de traitements de dernier recours.

Tableau 4 : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	
DCI	Spécialités
Iproniazide	Marsilid®
Moclobémide	Moclamine®

Cas du Moclamine® (32) :

2.4.1. Pharmacodynamie

Le moclobémide est un antidépresseur agissant par inhibition préférentielle et réversible de la monoamine oxydase (MAO) de type A.

Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration des médiateurs monoaminergiques cérébraux. En effet, par ce mécanisme, le moclobémide diminue le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et, à moindre degré, de la dopamine ; l'inhibition de la MAO chez l'homme est pharmacologiquement active pendant 14 à 16 heures et totalement résolutive à 24 heures, dans les conditions habituelles de traitement (3 fois par jour).

L'activité du moclobémide apparaît en clinique au cours de la première semaine de traitement.

2.4.2. Pharmacocinétique

Absorption :

Après administration orale, l'absorption est rapide et complète. La C_{max} obtenue après une dose unique de 150 mg par voie orale est d'environ 1260 ng/ml. Elle est atteinte en une heure.

Distribution :

Le moclobémide diffuse largement dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est d'environ 1 l/kg. Au niveau plasmatique, le moclobémide se lie faiblement aux protéines circulantes (environ 50 %), essentiellement à l'albumine.

Métabolisme :

Le moclobémide est presque entièrement métabolisé. Il subit un métabolisme principalement oxydatif ; deux métabolites principaux sont retrouvés au niveau du sang : un dérivé lactame, inactif et majoritaire et un métabolite N-oxyde, actif. Le taux circulant de ce dernier métabolite représente environ 20 % du total des dérivés du moclobémide.

Élimination :

La clairance plasmatique est de 20 à 50 l/h. Les métabolites formés sont excrétés essentiellement par voie rénale. Moins de 1 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.

A l'état d'équilibre, la demi-vie observée est de 2 à 4 heures.

2.4.3. Posologie usuelles

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées, c'est-à-dire 300 à 450 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces. La posologie d'entretien est comprise entre 300 et 600 mg par jour.

Dans certains cas, une réduction de la dose journalière jusqu'à 150 mg est possible.

Mode d'administration :

La dose totale quotidienne doit être fractionnée en 2 ou 3 prises, en évitant des prises trop tardives dans la journée.

Les comprimés doivent être pris à la fin des repas

2.4.4. Interactions médicamenteuses

- Sélégiline : risque de poussée hypertensive par perte de sélectivité sur la monoamine oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière)
- Dextrométhorphan, péthidine, tramadol : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
- Triptans : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques (augmentation importante des concentrations de triptans)
Il faudra respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du moclobémide et l'instauration du traitement par des triptans.
- Bupropion : risque de crises hypertensives

2.4.5. Effets indésirables

Les effets indésirables observés durant le traitement par le moclobémide sont surtout notés pendant la première voire la deuxième semaine de traitement et s'estompent par la suite parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.

Il a fréquemment été rapporté : des troubles du sommeil, une agitation, de l'anxiété, une irritabilité, des vertiges, des nausées, des céphalées, une paresthésie, une sécheresse buccale, des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées.

Cas du Marsilid®

Lors du traitement par Marsilid®, le patient devra suivre un régime alimentaire stricte.

En effet, il ne devra pas consommer d'aliments riches en tyramine et triptophane tels que : tous les fromages, les foies de volailles, les viandes faisandées et les aliments et boissons fermentés) ni toute substance contenant de la caféine en excès ; la consommation de ces aliments augmente le risque d'hypertension artérielle qui est le principal effet indésirable de ce médicament.

De plus, il faudra que le patient soit attentif à toutes céphalées fréquentes ou sévères qui constituent le premier symptôme d'une réaction hypertensive.

Parmi les autres effets indésirables on retrouve entre autres :

- Une hypotension orthostatique qui amènera le médecin à diminuer la dose
- Des vertiges
- Une sécheresse buccale

2.5. Autres (33)

2.5.1. Mirtazapine (34)

Cette molécule est commercialisée sous le nom de Norset®.

2.5.1.1. Pharmacodynamie

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.

La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁, les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ étant bloqués par la mirtazapine.

2.5.1.2. Pharmacocinétique

Absorption :

Après administration orale de mirtazapine, elle est rapidement et bien absorbée (biodisponibilité $\approx 50\%$), le pic de concentration plasmatique étant atteint en 2 heures environ. La prise de nourriture n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de cette molécule

Distribution :

La liaison de la mirtazapine aux protéines plasmatiques est d'environ 85 %.

Métabolisme :

Les principales voies de biotransformation sont la déméthylation et l'oxydation, suivies de la conjugaison. Les données in vitro provenant de l'étude des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé, tandis que le CYP3A4 est considéré comme responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé. Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif et semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère.

Élimination :

La mirtazapine est largement métabolisée et éliminée dans les urines et les fèces en quelques jours.

La demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 20 et 40 heures ; des demi-vies plus longues, pouvant atteindre 65 heures, ont parfois été observées et des demi-vies plus brèves ont été constatées chez des hommes jeunes.

La demi-vie d'élimination est suffisante pour justifier une prise quotidienne unique. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 4 jours, après lesquels le produit ne s'accumule plus.

2.5.1.3. Posologies usuelles

Adultes :

La dose journalière efficace est habituellement comprise entre 15 et 45 mg ; la dose de départ est de 15 ou 30 mg.

En général, les effets de la mirtazapine commencent à apparaître après 1 à 2 semaines de traitement. Un traitement à posologie adaptée devrait en théorie conduire à une réponse positive en 2 à 4 semaines. Si la réponse est insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à la dose maximale. Si aucune réponse n'est constatée au cours des 2 à 4 semaines suivantes, le traitement devra être arrêté.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois pour assurer la disparition complète des symptômes.

Il est recommandé d'arrêter le traitement par la mirtazapine progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage.

2.5.1.4. Mode d'administration

La demi-vie d'élimination de la mirtazapine étant de 20 à 40 heures, elle peut être administrée en une prise quotidienne unique. Le comprimé doit être pris de préférence en une prise unique le soir au coucher. Il peut également être administré en deux prises (une le matin et une au coucher, la dose la plus importante devant être prise au coucher).

Le comprimé doit être pris par voie orale, avec du liquide, et être avalé sans être mâché.

2.5.1.5. Contre-indications

- La mirtazapine ne doit pas être administrée en association avec des IMAO, ni dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Inversement, il faut attendre environ deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par mirtazapine et le début d'un traitement par IMAO.

De plus, comme avec les ISRS, l'administration concomitante d'autres substances sérotoninergiques peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

- La mirtazapine peut augmenter les propriétés sédatives des benzodiazépines et des autres sédatifs (notamment la plupart des antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les opiacés).
- La mirtazapine peut augmenter les effets déprimeurs du SNC de l'alcool. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement par mirtazapine.
- La mirtazapine administrée à raison de 30 mg par jour a entraîné une augmentation faible mais statistiquement significative du rapport international normalisé (International Normalized Ratio : INR) chez les patients traités par la warfarine. Étant donné qu'avec des doses plus élevées de mirtazapine un effet plus prononcé ne peut pas être exclu, il est recommandé de surveiller l'INR en cas de traitement concomitant par la warfarine et la mirtazapine.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QT.

2.5.1.6. Effets indésirables

Les patients dépressifs présentent un certain nombre de symptômes associés à la pathologie elle-même. Par conséquent, il est parfois difficile de distinguer les symptômes qui résultent de la maladie elle-même de ceux causés par le traitement par mirtazapine.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale, une prise de poids, une augmentation de l'appétit, un étourdissement et une fatigue.

2.5.2. Tianeptine (35) (36)

Ce médicament est assimilé stupéfiant et doit donc être prescrit selon la réglementation en vigueur à savoir :

- Durée de prescription limitée à 28 jours,
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée,
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance
- Conservation d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans.

2.5.2.1. Pharmacodynamie

La tianeptine possède les caractéristiques suivantes :

- La tianeptine augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle ;
- La tianeptine augmente le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe.

2.5.2.2. Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption gastro-intestinale est rapide et complète.

Distribution :

La distribution est rapide et est associée à une fixation protéique proche de 94 %, principalement à l'albumine.

Métabolisme :

La tianeptine est fortement métabolisée par le foie, principalement par bêta-oxydation, sans implication des CYP450. Son métabolite principal, l'acide pentanoïque, est actif et moins puissant que la tianeptine.

Élimination :

L'élimination de la tianeptine est caractérisée par une demi-vie terminale courte de 3 h avec la plupart des métabolites excrétés dans les urines.

2.5.2.3. Posologies usuelles

La posologie recommandée est de 1 comprimé dosé à 12,5 mg trois fois par jour, matin, midi et soir, au début des principaux repas.

2.5.2.4. Effets indésirables

Les effets indésirables constatés avec la tianeptine au cours des essais cliniques sont d'intensité modérée. Ils consistent principalement en des nausées, constipation, douleurs abdominales, somnolence, céphalées, bouche sèche et vertiges.

2.5.3. Agomélatine (37) (38)

2.5.3.1. Pharmacodynamie

L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2c}. Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs α , β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines.

L'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes.

Elle augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine.

L'agomélatine a démontré un effet de type antidépresseur dans des modèles animaux de dépression (test de résignation acquise, test de la nage forcée, test du stress chronique modéré) ainsi que dans des modèles avec désynchronisation des rythmes circadiens et dans des modèles de stress et d'anxiété.

Chez l'homme, l'agomélatine a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase : il induit une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine.

2.5.3.2. Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité :

L'agomélatine est rapidement et bien ($\geq 80\%$) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible ($< 5\%$ à la dose thérapeutique orale) et la variabilité interindividuelle est importante. La biodisponibilité est augmentée chez la femme par rapport à l'homme. La biodisponibilité est augmentée par la prise de contraceptifs oraux et réduite par la consommation de tabac. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.

Distribution :

Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 35 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 %, quelle que soit la concentration et n'est pas modifiée avec l'âge et en cas d'insuffisance rénale, mais la fraction libre est doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Métabolisme :

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement métabolisée, principalement par le CYP1A2 hépatique et pour une faible part par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites (agomélatine hydroxylée et déméthylée) ne sont pas actifs et sont rapidement conjugués et éliminés dans les urines.

Élimination :

L'élimination est rapide. La demi-vie plasmatique moyenne est comprise entre 1 et 2 heures. La clairance est élevée (environ 1100 ml/min) et essentiellement métabolique.

L'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80 %) et sous forme de métabolites. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable. La cinétique n'est pas modifiée après administration répétée.

2.5.3.3. Posologies usuelles

La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher.

En l'absence d'amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, en une prise unique au coucher.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

Pendant le traitement, les transaminases doivent être contrôlées régulièrement, après environ 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

Durée du traitement :

Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.

2.5.3.4. Contre-indications

L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) [90 %] et CYP2C9/19 (10 %). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.

La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).

Par conséquent, l'utilisation concomitante d'agomélatine et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) est contre-indiquée.

L'association de l'agomélatine avec les estrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des estrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires.

La rifampicine, un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, peut diminuer la biodisponibilité de l'agomélatine.

Le tabac induit le CYP1A2 et diminue la biodisponibilité de l'agomélatine, particulièrement chez les gros fumeurs (≥ 15 cigarettes/jour).

2.5.3.5. Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées et des sensations vertigineuses.

Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement

2.5.4. Vortioxétine (39) (40)

On retrouve cette molécule dans la spécialité Brintellix®.

2.5.4.1. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine. Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et

5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux.

2.5.4.2. Pharmacocinétique

Absorption :

La vortioxétine est lentement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé.

Distribution :

Le volume moyen de distribution est de 2600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Métabolisme :

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination :

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables

de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

2.5.4.3. Posologies usuelles

La posologie initiale recommandée de Brintellix® est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

Chez les personnes âgées (65 ans et plus), la posologie minimale efficace est de 5 mg. Elle pourra être augmentée à 10 mg par jour dans certains cas.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement :

Les patients traités par vortioxétine peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose

2.5.4.4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de ce médicament sont les nausées.

Elles sont généralement légères ou modérées et surviennent au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets sont généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

3. Rôle du pharmacien d'officine

Dans cette dernière partie nous allons aborder le rôle du pharmacien d'officine.

Ce dernier répond aux attentes du public en matière de santé : disponible sans rendez-vous, il joue un rôle majeur dans les soins de premier recours tels que le conseil pharmaceutique et l'orientation vers d'autres professionnels de santé si nécessaire.

Le pharmacien tient un poste central entre le médecin et le patient et c'est lui qui sera en contact avec le patient entre chaque visite, il pourra donc vérifier l'efficacité du traitement et s'assurer de sa bonne observance.

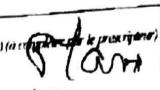
Nous allons analyser des prescriptions et parler du rôle que le pharmacien joue auprès des personnes atteintes de dépression.

3.1. Analyse de prescription : ordonnance numéro 1

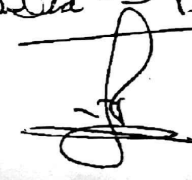
Ordonnance bizone
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

cerfa
n° 14465*01

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant) DOCTEUR FRANCIS 01 MÉDECINE GÉNÉRALE CONVENTIONNÉ	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINES ou SIRET) n° AM
---	--

Identification du patient (nom de famille, date de naissance) n° d'inscription (à compléter par l'assuré(e))	(à compléter par le prescripteur) 
---	---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONÉRANTE) 29/07/19

1. <u>Extrait de...</u> <u>1 à 6 tabl.</u> 2. <u>Paracetamol 1000</u> <u>1 à 6 tabl., 1 le soir</u>	20 par jour <u>10 à 16</u> 
--	---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

1. <u>Doliprane 1000</u> <u>1 à 6 tabl., 1 le soir</u> 2. <u>Idalgel 650</u> <u>1 à 6 tabl.</u>	10 par jour 
--	--

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

MIP COSTE PARENAS **S 3321b**

3.1.1. Contexte

Cette ordonnance a été réalisée par un médecin généraliste pour Mme J. Marie, 35 ans, elle vient de perdre sa mère récemment. Elle est connue de l'officine depuis qu'elle est enfant.

3.1.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Escitalopram 15 mg : est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés
- Prazébam 10 mg : est un anxiolytique de la classe des benzodiazépines, indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et invalidantes

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui, les ISRS font partie des antidépresseurs préconisés en première intention dans le traitement de la dépression d'intensité modérée.

En cas de troubles anxieux associés, un anxiolytique peut être prescrit, c'est ici le cas avec le prazébam.

Y-a-t-il des contre-indications ?

Avec l'escitalopram, une des principales contre-indications est l'allongement de l'intervalle QT et la prise d'autres traitements susceptibles d'allonger cet intervalle, dans le cas présent, la patiente n'a pas d'antécédents cardiaques et ne suit pas d'autres traitements.

De plus, la prise d'inhibiteurs de la monoamine oxydase est contre-indiquée en raison d'un risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, la patiente n'en prend pas donc il n'y a aucune contre-indication à ce qu'elle suive ce traitement.

La prise de prazébam implique que la patiente ne doit pas souffrir d'insuffisance respiratoire sévère, de syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique ni de myasthénie. Ce n'est ici pas le cas, donc il n'y a pas de contre-indication pour la patiente.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

Pour l'escitalopram, la posologie usuelle est de 10 mg dans les épisodes dépressifs majeurs. Au maximum elle pourra être augmentée à 20 mg. Ici elle est de 15 mg par jour, ce qui est correct.

Pour le prazépam, la posologie usuelle est de 10 à 30 mg par jour, elle peut être augmentée de 20 à 60 mg dans les cas de forts troubles anxieux, ici la patiente prend 20 mg par jour, la posologie est donc respectée.

Y-a-t-il des interactions ?

Entre l'escitalopram et le prazépam on ne retrouve pas d'interaction.

En revanche, on observe entre le Klipal® codéiné (paracétamol et codéine) et le prazépam, un risque majoré de dépression respiratoire et de dépression centrale. Mais cela reste une interaction à prendre en compte, compte tenu de la durée de traitement par Klipal® codéiné et l'état de santé de la patiente, il n'y a pas de risque.

Entre la Voltarène® (diclofénac) et l'escitalopram, on retrouve une majoration du risque hémorragique au niveau digestif, mais ici aussi compte tenu de la durée du traitement, le risque est minime.

Conseils

L'escitalopram peut être administré indifféremment par rapport aux repas, et à n'importe quel moment de la journée. Il est toutefois conseillé de le prendre chaque jour au même moment afin de limiter le risque d'oubli.

De surcroît, cette molécule entraîne fréquemment des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées ou constipation) ainsi que des céphalées. Malgré que ces effets surviennent avant l'amélioration de l'humeur, il ne faut pas que le patient se décourage. Une prise au milieu des repas pourra aider à atténuer les troubles digestifs.

3.2. Analyse de prescription : ordonnance numéro 2

cerfa n° 14465*01

Ordonnance bizonne
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

13/06/2019

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant) Dr <i>Praticien Hospitalier Contractuel</i> CENTRE HOSPITALIER Pôle Psychiatrie CONVENTIONNE	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET) CENTRE HOSPITALIER AM
---	--

Identification du patient (nom de famille (de naissance ou d'usage) et s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur) CLARKE n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))
--

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONÉRANTE)

→ **MIANSERINE** 30mg = 1cp coucher
 → **MIANSERINE** 10mg = 1cp coucher
 → **NOCTAMIDE** 1mg = 1cp coucher
 ② → **LYSAXIA** 10mg = 1cp si angoisse, 3cp/j max

QSP *Ymair*

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 et 313-2, 441-1 et 441-6 du Code pénal; article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

3.2.1. Contexte

Cette ordonnance a été réalisée par un psychiatre, elle est destinée à une femme de 30 ans venant à la pharmacie depuis une dizaine d'années. Elle vient récemment de perdre son conjoint qui a souffert d'une longue maladie, elle est traitée depuis le début de celle-ci.

3.2.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Miansérine 10 et 30 mg : est un antidépresseur distinct des tricycliques, ses propriétés et effets secondaires sont différents. Il va agir en augmentant la libération de la noradrénaline centrale par un effet α_2 antagoniste présynaptique et il va inhiber plus faiblement la recapture de la noradrénaline. Il possède aussi une action anxiolytique et sédatrice, ainsi qu'un effet régulateur du sommeil.
- Noctamide® 1 mg = lormétazépam : est un hypnotique et un sédatif dérivé de la benzodiazépine. Il va donc posséder les propriétés propres à cette classe thérapeutique : myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante. Ce médicament est indiqué dans les troubles sévères du sommeil
- Lysanxia® = prazépam 10 mg : c'est un anxiolytique de la classe des benzodiazépines, indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et invalidantes.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui, dans le cas d'une dépression qualifiée de « modérée à majeure », la miansérine peut être prescrite.

De plus, en cas de troubles anxieux et de troubles du sommeil associés, des traitements anxiolytiques et sédatifs peuvent être associés sur une courte durée.

Y-a-t-il des contre-indications ?

Pour le lormétazépam et le prazépam, il ne faut pas que la patiente souffre d'insuffisance respiratoire sévère, de syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique ou de myasthénie.

Pour la miansérine, la contre-indication majeure est une affection hépatique.

Dans le cas de cette patiente, il n'y a pas de contre-indication.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

Pour la miansérine, la posologie usuelle peut varier entre 30 et 90 mg par jour, ici la patiente prend 40 mg par jour donc sa posologie est correcte.

Pour le lormétazépam, la posologie usuelle est de 1 à 2 mg par jour à prendre immédiatement avant le coucher. Dans le cas de la patiente, la posologie de 1 mg est correcte.

La durée du traitement doit être aussi brève que possible, de quelques jours à quelques semaines.

Pour le prazépam, la posologie usuelle est de 10 à 30 mg par jour, elle peut être augmentée de 20 à 60 mg dans les cas de forts troubles anxieux, ici la patiente prend au maximum 30 mg par jour, la posologie est donc respectée.

Y-a-t-il des interactions ?

L'association entre les trois molécules entraîne une majoration de la dépression centrale avec une sédation plus importante.

Conseils

Du fait de la forte sédation induite par ses traitements, il faudra conseiller à la patiente d'être vigilante au niveau de la conduite automobile. Par exemple, il ne faudra pas qu'après la prise des comprimés de miansérine et de lormétazépam au coucher, elle se relève et conduise.

Le traitement par miansérine induit une prise de poids, il faudra rassurer la patiente, et veiller à ce qu'elle n'arrête pas le traitement à cause de cet effet. On pourra lui conseiller un régime alimentaire adapté ainsi qu'une activité physique régulière.

Il faudra préciser à la patiente que la prescription pour le prazépam n'est valable que trois mois et celle pour le lormétazépam n'est valable qu'un mois et non quatre comme indiqué sur l'ordonnance.

3.3. Analyse de prescription : ordonnance numéro 3

cerfa n° 14465*01

Ordonnance bizonne

23/01/2019

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identifiant)</i> Dr. Praticien Hospitalier Contractuel CENTRE HOSPITALIER Pôle Psychiatrie CONVENTIONNÉ	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET)</i> CENTRE HOSPITALIER DE => n°AM
---	---

Identification du patient
(nom de famille (de naiss), prénom, date de naissance (à compléter par le prescripteur))

(à compléter par l'assuré(e))

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

→ ~~ETREXER~~ 1p 7Smgs 2ep matin

→ ~~ITMOVARE~~ 7,Smgs 1ep coucher

CQSP 3mois

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

PHARMACIE

B

IMP COSTE AUBENAS

S 3321b

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

3.3.1. Contexte

Cette ordonnance a été réalisée par un psychiatre pour une patiente de 25 ans, elle nous raconte qu'elle a été hospitalisée pendant une semaine en service de psychiatrie car elle ne se sentait vraiment pas bien, cette ordonnance est celle de sortie. Durant l'hospitalisation, elle prenait une gélule de venlafaxine à 75 mg et une de zopiclone 7,5 mg au coucher.

3.3.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Effexor® LP 75 mg = venlafaxine : est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), et plus faiblement un inhibiteur de la recapture de la dopamine.
- Imovane® 7,5 mg = zopiclone : est un hypnotique apparenté à la famille des benzodiazépines. Elle possède donc une activité pharmacologique proche des autres composés de cette famille (activité myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante). Cette molécule va augmenter la durée et la qualité du sommeil, et va aussi diminuer le nombre de réveils nocturnes et précoces.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui, les IRSNa sont prescrits en première intention dans le traitement de la dépression d'intensité modérée.

En cas de troubles du sommeil associés, un hypnotique peut être prescrit, mais ce traitement doit être aussi bref que possible.

Y-a-t-il des contre-indications ?

Pour la venlafaxine, il ne faut pas associer un traitement par IMAO. Ce n'est pas le cas de cette patiente.

Pour la zopiclone, elle ne doit pas souffrir d'insuffisance respiratoire sévère, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique sévère, de myasthénie ou d'allergie au blé.

Ici la patiente ne présente aucune de ces pathologies.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

Pour la venlafaxine, la posologie initiale recommandée est de 75 mg par jour. Elle peut être augmentée à 375 mg par jour. Dans le cas de notre patiente, on sait qu'elle a débuté le traitement à 75 mg par jour et qu'elle prend maintenant 150 mg par jour ce qui est correct.

La posologie habituelle de la zopiclone pour les adultes de moins de 65 ans est de 7,5 mg par jour. Elle est donc respectée dans le cas de notre patiente.

Y-a-t-il des interactions ?

Entre ces deux molécules il n'y a pas d'interactions.

Conseils

Si un oubli de l'antidépresseur se produit et qu'il n'est que de quelques heures il peut être rattrapé, en revanche, il ne faut pas prendre deux prises dans la même journée.

L'administration de la zopiclone ne doit pas être trop tardive par rapport à l'heure du coucher afin de limiter au maximum les risques de somnolence résiduelle le lendemain matin.

De plus cette molécule peut induire une amertume buccale désagréable. Pour remédier à cela, boire un peu d'eau sucrée et se brosser les dents après la prise peut aider à atténuer cette sensation.

Il faudra aussi rappeler à la patiente qu'un usage prolongé peut conduire à une dépendance à l'origine d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

On informera la patiente que la prescription de la zopiclone n'est valable que pour un mois, et qu'il faudra donc qu'elle fasse renouveler cette prescription soit par le psychiatre soit par son médecin généraliste.

2

DOI: 10.1002/anie.200500000

Quick

313=

313=

3.4.1. Contexte

Trois mois ont passé, et cette même patiente se présente à l'officine avec une nouvelle ordonnance de son psychiatre, on constate l'ajout de trois nouveaux médicaments.

On questionne la patiente et elle nous indique avoir beaucoup de difficultés à trouver le sommeil ainsi que de nombreuses angoisses au cours de la journée. De plus, son humeur ne s'améliore pas.

Nous allons donc nous focaliser sur ces trois nouvelles molécules.

3.4.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Norset® 15 mg = mirtazapine : est un antidépresseur classé parmi les « autres antidépresseurs », c'est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.
- Xanax® 0,5 mg = alprazolam : est une benzodiazépine aux propriétés myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.
- Atarax® 25 mg = hydroxyzine : est un anxiolytique antihistaminique antagoniste des récepteurs H_1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques. De par son action sur le système nerveux central, il induit une somnolence. C'est pour cette raison qu'il est prescrit au coucher à la patiente afin de calmer ses angoisses et de s'endormir plus facilement.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui, la mirtazapine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, ici elle est prescrite en seconde intention en association avec la venlafaxine.

Elle possède une composante sédatrice qui va aider la patiente à soigner ses troubles du sommeil.

Lors d'angoisses au cours de la journée, il est recommandé d'utiliser un anxiolytique, c'est donc le cas ici avec l'alprazolam.

Y-a-t-il des contre-indications ?

En ce qui concerne la mirtazapine, il ne faut pas associer un traitement par IMAO, ce n'est pas le cas ici.

Pour l'alprazolam, comme pour toutes benzodiazépines, elle ne doit pas souffrir d'insuffisance respiratoire sévère, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique sévère ou de myasthénie. Ici la patiente ne présente aucune de ces pathologies.

Pour l'hydroxyzine, compte tenu de l'effet anticholinergique, la patiente ne doit pas souffrir de glaucome ni de risque d'allongement de l'intervalle QT.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

Pour la mirtazapine, la dose journalière efficace est comprise entre 15 et 45 mg, la patiente prend 15 mg au coucher c'est qui est donc correct.

Pour l'alprazolam, la dose maximale est de 4 mg par jour. De manière générale, chez l'adulte de moins de 65 ans, le traitement est débuté à la posologie de 0,75 mg à 1 mg par jour répartis en 3 prises. La posologie moyenne est de 1 à 2 mg par jour. Ici, on retrouve la posologie maximale de 1,5 mg par jour, ce qui est correct.

La posologie moyenne de l'hydroxyzine chez l'adulte de moins de 65 ans dans les manifestations anxieuses est de 50 à 100 mg par jour. Sachant que cette molécule est utilisée pour sa composante sédatrice, la patiente prend 50 mg au coucher, ce qui respecte donc la posologie recommandée.

Y-a-t-il des interactions ?

Entre la mirtazapine, l'alprazolam, la zopiclone et l'hydroxyzine, qui sont des médicaments sédatifs, il faudra prendre en compte la majoration de la dépression centrale avec donc une sédation plus élevée.

La venlafaxine n'a pas d'interactions avec les quatre autres molécules.

Conseils

La mirtazapine doit être administrée de préférence en une prise unique, le soir au coucher en raison de sa composante sédatrice.

De plus, elle augmente l'appétit ce qui peut entraîner une prise de poids, il faudra donc informer notre patiente afin qu'elle n'arrête pas le traitement, et qu'elle suive si besoin des mesures hygiéno-diététiques.

Au vu du nombre de médicaments sédatifs, on lui conseillera d'être vigilante quant à la conduite automobile.

3.5. Analyse de prescription : ordonnance numéro 5

cerfa
n° 14465*01

Ordonnance bizonne
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant) DOCTEUR MICHELLE 33PSYCHIATRIE GENERALE	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET) CABINET MEDICAL
--	---

CONVENTION

=> n°AM

Identification du patient
(à compléter par le patient ou le prescripteur)
Mr. Marie Pierre
n° d'identification à compléter par l'assuré(e)

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)

de 26/06/19
Pancap 0,25 mg - 1 g matin, midi & soir.
Lamoxyl gtt - 5 gtt le m.
Bon 1 cr
Kivoniles 2 gtt
2

Docteur Michelle
Psychiatre
RPPS

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

IN - CODE ALGERIE **S 3321b**

3.5.1. Contexte

Nous sommes en présence d'une femme de 50 ans venant régulièrement à la pharmacie. Elle a eu un cancer du sein il y a 4 ans et est actuellement sous tamoxifène 20 mg. Elle est traitée par antidépresseurs depuis le début de sa maladie.

3.5.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Xanax® 0,25 mg = alprazolam : est une benzodiazépine aux propriétés myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.
- Laroxyl® gouttes = amitriptyline : est un antidépresseur tricyclique. Il va agir comme inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline. Il possède un effet sédatif en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. De plus, on lui retrouve des effets anticholinergiques centraux et périphériques à l'origine des effets indésirables. Il est indiqué dans le cas d'épisodes dépressifs majeurs et ici il est surtout prescrit pour sa composante sédative au vu de l'administration au coucher.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Le Laroxyl® est prescrit en deuxième intention à cause de ses effets indésirables, ici dans le cas de notre patiente, cela est justifié car dans le passé elle a eu un traitement par sertraline et est aussi traitée par Stablon®.

L'utilisation d'un anxiolytique est justifiée au vu de la pathologie de la patiente.

Y-a-t-il des contre-indications ?

Pour l'alprazolam, comme pour toutes benzodiazépines, elle ne doit pas souffrir d'insuffisance respiratoire sévère, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique sévère ou de myasthénie. Ici la patiente ne présente aucune de ces pathologies.

Pour le Laroxyl®, et ce à cause de ses effets anticholinergiques, ce médicament ne doit pas être prescrit en cas de risque connu de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire, infarctus du myocarde récent ou association aux IMAO.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

Pour l'alprazolam, la dose maximale est de 4 mg par jour. De manière générale, chez l'adulte de moins de 65 ans, le traitement est débuté à la posologie de 0,75 mg à 1 mg par jour répartis en 3 prises. La posologie moyenne est de 1 à 2 mg par jour. Ici, on retrouve la posologie de 0,75 mg par jour, c'est qui est correct.

La posologie initiale du Laroxyl® est de 75 mg, et la posologie usuelle est de 75 à 150 mg par jour. Le traitement doit être d'au moins 6 mois afin de prévenir les risques de rechute.

Ici, la patiente prend 5 gouttes au coucher, sachant que d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, 1 goutte équivaut à 1 mg, la posologie est correcte.

Y-a-t-il des interactions ?

Il n'y a pas d'interaction entre ces deux molécules, il faudra juste prendre en compte le fait qu'elles sont toutes deux sédatives. On conseillera donc à la patiente d'être vigilante après la prise du Laroxyl® et de ne pas conduire le soir.

De plus, il n'y a pas d'interaction avec le tamoxifène qui est un anti-œstrogène.

Conseils

Le Laroxyl® est à prendre au coucher pour faciliter le sommeil.

A cause de ses effets anticholinergiques, la patiente peut se retrouver confrontée à une constipation ou à une sécheresse de la bouche. Pour cela, on conseillera à la patiente de bien s'hydrater et d'adapter son régime alimentaire (plus de fibres, de fruits et de légumes..).

On retrouve aussi un risque d'hypotension orthostatique liée au blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques, il ne faudra donc pas que la patiente se lève brusquement après la prise du médicament, on lui conseillera dans un premier temps de s'asseoir si elle est allongée et ensuite de se lever afin d'éviter tout risque de chute.

DR
33 - Psychiatrie Générale

N° 60-3937

Conventionné

00	1	25	2
CAB	CONV	ZISO	IK

711

Patte
Pierre

l'étiquette du patient
est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

21.12/06/19

Staslon 12,5 mg
QIP 1 (un) cp matin, 1 (un) cp midi, 1 (un)
p le soir.
Rim 1 cr

Docteur Michelle
Psychiatre
RPS

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

753555 delir. tous bris
de lionphre 15 le
dout out 2019

1702380-2800 10

CANSS - Edition 10/09

S 3321 a

3.6.1. Contexte

Comme mentionné ci-dessus, la patiente suit un autre traitement que nous allons étudier grâce à cette ordonnance.

3.6.2. Description de l'ordonnance

Que comporte la prescription ?

- Stablon® 12,5 mg = tianeptine : est classé parmi les autres antidépresseurs. Cette molécule va augmenter l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle. Il va aussi augmenter le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe. Il est prescrit en cas d'épisodes dépressifs majeurs. Compte tenu du potentiel d'abus et de dépendance avéré du produit, celui-ci est assimilé comme stupéfiant depuis septembre 2012. Sa durée de prescription est donc limitée à 28 jours, avec une prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Son chevauchement est interdit sauf mention contraire du prescripteur.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

La tianeptine est un traitement de troisième intention en raison du risque de dépendance. Ici c'est le cas car notre patiente a été traitée par sertraline et suit actuellement un autre traitement avec un antidépresseur tricyclique.

Y-a-t-il des contre-indications ?

On ne retrouve pas de contre-indication à l'utilisation de ce médicament par notre patiente.

Les posologies sont-elles cohérentes ?

La posologie recommandée est de 1 comprimé dosé à 12,5 mg 3 fois par jour au début des repas. Ici elle est respectée.

Y-a-t-il des interactions ?

Il n'y a pas d'interaction entre cette molécule et tous les autres traitements pris par la patiente.

Conseils

La tianeptine a pour effets indésirables :

- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Perte d'appétit
- Cauchemars
- Somnolence
- Vertiges
- Constipation
- Bouche sèche (hyposialie)

Les deux derniers effets sont communs au Laroxyl®, il faudra donc que la patiente redouble d'efforts afin de ne pas être trop incommodée par ceux-ci.

Pour l'hyposialie, il existe des sprays hydratants buccaux de type Aequalysal®, ou encore des dentifrices favorisant la bonne hydratation.

Pour la constipation, on pourra proposer à la patiente de prendre des compléments alimentaires afin de favoriser son transit. Il existe des cubes de fibres qui ne sont pas irritants pour le tube digestif. Si la constipation devient trop forte, on pourra l'orienter vers un laxatif osmotique de type macrogol.

3.7. Conseils du pharmacien

3.7.1. Conseils liés à la prise du traitement

Pour bénéficier du maximum d'efficacité de son traitement, il est important de le prendre régulièrement et à la bonne dose.

Afin de limiter les oublis, le patient peut :

- Associer la prise de son traitement à un moment de la vie quotidienne (heure des repas, au coucher)
- Rendre visible le médicament (le mettre en évidence et ne pas le cacher dans un tiroir)
- Utiliser un calendrier, un pilulier ou bien encore une alarme

De plus, il faudra que le patient prévoit le renouvellement à temps afin de ne pas interrompre le traitement.

Il faudra informer le patient sur le fait de ne pas arrêter le traitement quelque soit le type et la durée sans avis médical.

Les traitements de courte durée ne doivent pas être raccourcis même si l'état de santé s'est amélioré et si les symptômes ont disparu. Il est important d'aller jusqu'à la fin afin de limiter les récurrences.

De surcroît, certains médicaments peuvent entraîner une dépendance physique ou psychologique ; si le médecin souhaite interrompre le traitement, l'objectif sera de diminuer les doses petit à petit et de faire varier la fréquence des prises.

Le pharmacien devra aussi conseiller le patient sur les modalités de prise de son traitement. En effet, certains médicaments sont à prendre avec un peu de nourriture car à jeun ils peuvent entraîner une irritation de l'appareil digestif (cas de la venlafaxine).

Certains patients peuvent également avoir tendance à vouloir surdoser leur traitement, cela n'améliorera pas l'efficacité mais les effets indésirables.

Le patient devra de même respecter le mode d'administration ; certains médicaments contiennent un principe actif qui ne supporte pas la lumière ou la chaleur, ils devront donc être stockés dans un endroit approprié.

De plus, il devra faire attention au pelliculage, certains médicaments ne doivent pas être écrasés, croqués ou coupés.

3.7.2. Conseils liés à l'hygiène de vie

La pratique d'un sport provoquant la libération d'endorphines, il est important de pratiquer une activité physique, cela va contribuer à réduire les symptômes et à prévenir de leur réapparition.

Il faut aussi que le patient malade prenne soin de lui et qu'il évite toutes tâches pénibles. Il est normal de ne pas être aussi actif que d'habitude, alors il ne faut pas culpabiliser.

Il faut essayer de sortir chaque jour : faire les courses, participer à la vie de famille. En effet, il est important de maintenir un rythme de vie.

Lorsqu'on est déprimé on a souvent tendance à s'isoler, on se sent incompris, exclu. Mais il ne faut pas rester seul, l'entourage est là pour aider. L'isolement aggrave la dépression.

Le patient doit aussi avoir un bon rythme de sommeil qui lui assurera un bon repos.

La souffrance psychique ressentie peut favoriser la consommation d'alcool ou d'autres substances addictives. Sur l'instant elles semblent soulager mais en réalité, elles aggravent la situation et la consommation d'alcool peut interférer avec l'effet des antidépresseurs.

Le pharmacien devra être attentif s'il détecte des signes de dépendance chez le patient.

3.7.3. Conseils liés à l'alimentation

Le pharmacien peut conseiller au patient de prendre ses repas à heures régulières et d'adopter un régime alimentaire équilibré en privilégiant fruits et légumes frais, poissons et huiles végétales.

Une alimentation saine et riche en fruits et légumes, céréales complètes, volailles, poissons, légumineuses, noix et produits laitiers faibles en gras pourrait avoir un effet protecteur contre la dépression. Il est donc recommandé de consommer des aliments le moins transformés possible tout en incluant un maximum d'aliments complets. Les propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes de ces aliments pourraient influencer les concentrations de monoamines, jouant un rôle dans la régulation des émotions. La diète méditerranéenne, qui répond bien à ces critères a démontré un effet protecteur contre la dépression.

Un régime alimentaire riche en acides gras oméga-3 pourrait potentiellement aider dans le traitement de la dépression. Effectivement, une alimentation riche en oméga-3 serait liée à un taux plus bas de dépression. Les oméga-3 à longues chaînes (acides docosahexaénoïque DHA et eicosapentaénoïque EPA) provenant principalement des poissons seraient les plus efficaces car grandement reliés au développement du système nerveux. La fréquence des symptômes dépressifs aurait tendance à être plus élevée chez les gens consommant moins d'une portion de poisson par semaine.

Les principales sources d'oméga-3 de type EPA et DHA sont :

- Saumon, truite, thon, maquereau, sardines
- Huile et les graines de lin
- Huile de colza
- Graines de chia, de chanvre et de citrouille

Le tryptophane est un précurseur essentiel à la synthèse de la sérotonine, communément appelée l'hormone du bonheur. La sérotonine est également impliquée dans la synthèse de la mélatonine. Il a été démontré qu'un régime riche en tryptophane, avec l'aide de la vitamine B6, pouvait favoriser la synthèse de la sérotonine et avoir ainsi un impact positif sur les symptômes dépressifs.

Tableau 5 : Composition aliments (41)

Aliments riches en tryptophane	Aliments riches en sérotonine	Aliments riches en vitamine B6
Fromage	Kiwi	Volailles
Lait	Banane	Poisson
Oeufs	Cerise	Pois-chiches
Poisson	Ananas	Céréales complètes
Volaille	Tomates	Foie
Oléagineux et purées d'oléagineux	Prunes	Pomme de terre
Graines de citrouille et de sésame	Maïs	Graines de sésame et de tournesol
Soja et tofu	Brocoli	
	Chou-fleur	
	Légumes verts feuillus	
	Légumineuses	
	Céréales et pains complets	

La vitamine B9 également appelée acide folique ou folate jouerait un rôle chez les patients atteints de dépression, en effet, ils auraient tendance à avoir des niveaux de folate plus bas que la moyenne. Il a donc été suggéré qu'une déficience en cette vitamine pouvait nuire à la méthylation dans le système nerveux central. La méthylation étant nécessaire pour produire certains neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur.

Le pharmacien peut conseiller un traitement par phytothérapie aux patients venant à l'officine pour de simples conseils et n'ayant aucun traitement :

- Le millepertuis (42) est utilisé dans les dépressions légères à modérées. Ce sont les sommités fleuries qui contiennent les principes actifs : hypéricine et hyperforine. Ceux-ci ont pour effet de normaliser la concentration de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine et noradrénaline) par inhibition de leur recapture. Il faudra tout de même être vigilant quant à l'utilisation de ce produit, en effet, c'est un inducteur enzymatique ; le pharmacien devra donc veiller au risque d'interactions médicamenteuses.
- La rhodiole est une plante dite « adaptogène », elle va aider l'organisme à mieux supporter le stress en y apportant une réponse adaptée.
- Le safran (43) : Dans l'Antiquité, le safran était déjà préconisé pour soulager les tourments de l'âme. Depuis, ses différents principes actifs ont été identifiés, la crocine et le safranal sont responsables de l'effet antioxydant. Outre ses effets sur la dépression, on découvre son potentiel dans certaines maladies dégénératives (Alzheimer, dégénérescence maculaire liée à l'âge DMLA) ou métaboliques (diabète). Plus récemment, les chercheurs se sont intéressés à ses propriétés neurologiques. En plus de son efficacité sur la dépression, l'épice présente des effets positifs sur l'anxiété et les troubles du sommeil.

Certains antidépresseurs peuvent entraîner une prise de poids.

Afin d'éviter une surcharge pondérale, il convient dès le début du traitement de surveiller de manière régulière son poids, d'éviter les sucreries, les boissons sucrées, les grignotages entre les repas et de pratiquer une activité physique adaptée.

Une prise de poids supérieure à 5 kg après au moins trois mois de traitement pourra nécessiter une consultation diététique.

Mais il ne faut surtout pas que le patient se décourage et arrête le traitement de lui-même seulement pour ce motif. Le pharmacien pourra le rassurer en lui indiquant qu'un retour à la normale est tout à fait possible à l'arrêt du traitement.

3.7.4. Autres méthodes

Il existe aussi une autre technique, en complément des traitements ou utilisée seule : la luminothérapie.

Cette technique utilise la lumière d'une fréquence spécifique qui va rappeler celle du soleil. Elle est utilisée comme thérapie, en particulier pour les dépressions saisonnières. Elle consiste en une exposition quotidienne du patient, le matin en général, 10 à 15 minutes après le réveil, entre 6h et 9h, à une lumière de 10 000 lux d'intensité pendant une trentaine de minutes. Une amélioration peut être observée en deux à quatre jours mais la plupart des patients ressentent les effets bénéfiques au bout de deux semaines d'exposition (44).

Conclusion

La dépression est une maladie dont on ne se sort pas seul, il faut inciter le malade, parfois avec l'aide de son entourage, à consulter un médecin. L'objectif étant de constituer un bon maillage autour du patient afin de l'encourager à se confier.

On retrouve de multiples formes de dépressions, aiguës sur quelques semaines ou chroniques sur des mois, des années et parfois la vie entière.

Afin d'améliorer la qualité de vie des malades, les médecins prescrivent un traitement antidépresseur avec pour objectif la réduction des symptômes de la maladie et leurs conséquences.

Un soutien psychothérapique en association avec un traitement aide à mieux gérer la pathologie et à envisager de nouveaux projets. Ils permettent de réduire le risque de récurrence et d'éviter la chronicité.

De par ses compétences dans l'analyse pharmacologique, dans la prévention et dans la gestion des risques indésirables et aussi par ses capacités d'écoute, le pharmacien d'officine est là pour répondre aux questionnements du malade, il est présent pour le guider durant son traitement afin qu'il mène une bonne observance de son traitement.

Références bibliographiques

1. *La dépression* – en ligne <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (consulté le 23/7/19)
2. *Le moniteur des pharmacies*, cahier 2, n°3241, 6 octobre 2018, p. 7
3. <https://fr.aleteia.org/2018/01/23/le-demon-de-midi-le-mal-des-moines/> (consulté le 8/8/19)
4. *La dépression, le mal de vivre depuis 3000 ans*, L'histoire, n°285, p.38
5. Cours Dr Picard – DFSGP 3 – 2014
6. P. Even & B. Debré, *Dépressions, antidépresseurs* ; Ed. Recherche Midi p 103
7. *La noradrénaline* - en ligne <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-noradrenaline-14324/> (consulté le 13/8/19)
8. Cours Dr Picard - DFGSP3 – 2014
9. P. Even & B. Debré, *Dépressions, antidépresseurs* ; Ed. Recherche Midi p 101
10. V. Vialou, *Dépression et régulation de l'activité dopaminergique* – en ligne https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/06/medsci2013295p473/medsci2013295p473.html (consulté le 14/8/19)
11. *Le moniteur des pharmacies*, cahier 2, n°3241, 6 octobre 2018, p. 6 et 7
12. *Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier secours* – en ligne https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf (consulté le 16/8/19)
13. *Le moniteur des pharmacies*, cahier 2, n°3241, 6 octobre 2018, p. 7
14. *Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier secours* – en ligne https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf (consulté le 16/8/19)
15. *DSM History* – en ligne <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm> (consulté le 17/8/19)
16. *Psychiatrie : DSM-5 le manuel qui rend fou* – en ligne https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/05/13/dsm-5-le-manuel-qui-rend-fou_3176452_1650684.html (consulté le 17/8/19)
17. Dr Marc-Antoine Crocq, *DSM-5 – Publication de la version française de l'ouvrage de référence de l'Association Américaine de Psychiatrie* – en ligne

<https://www.santementale.fr/actualites/le-dsm-v-est-paru.html> (consulté le 19/8/19)

18. P. Even & B. Debré, *Dépressions, antidépresseurs* ; Ed. Cherche Midi p 124-125
19. F. Bianci-Demiceli, *Le trouble dysphorique prémenstruel : diagnostic et stratégie thérapeutique*, Rev Med Suisse 2006 ; volume 2 – en ligne <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-52/31044> (consulté le 19/8/19)
20. HAS, *Le moniteur des pharmacies*, cahier 2, n° 3241, octobre 2018
21. *Dépression, par quel mécanisme agit l'électroconvulsivothérapie ?* - en ligne <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/depression-par-quel-mecanisme-agit-electroconvulsivothérapie> (consulté le 22/8/19)
22. *Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne*- en ligne <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-448/Traitement-de-la-depression-resistante.-Securite-et-efficacite-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne> (consulté le 27/8/19)
23. *La stimulation magnétique transcrânienne*, Dr Fabrice Duval – en ligne https://www.chrouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2018_05_CHR_rTMS_MPH.pdf (consulté le 13/12/19)
24. *Le moniteur des pharmacies*, cahier 2, n°3241, 6 octobre 2018, p. 11
25. *Résumé des caractéristiques du produit : Seroplex®* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0261965.htm> (consulté le 28/8/19)
26. *Monographie Seroplex®* - en ligne <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:seroplex/> (consulté le 28/8/19)
27. *Résumé des caractéristiques du produit Effexor®* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm> (consulté le 09/09/19)
28. *Monographie Effexor®* - en ligne https://www.vidal.fr/Medicament/effexor_lp-5885.htm (consulté le 09/09/19)
29. *Les antidépresseurs tricycliques* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213503.htm> (consulté le 09/09/19)
30. *Monographie Laroxyl®* - en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/laroxyl-106358.htm> (consulté le 09/09/19)
31. *Les inhibiteurs de la monoamine oxydase* – en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0149103.htm> (consulté le 09/09/19)

32. *Monographie Moclamine®* – en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/moclamine-11099.htm> (consulté le 09/09/19)
33. *Résumé des caractéristiques du produit Norset®* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199393.htm> (consulté le 10/10/19)
34. *Monographie Norset®* - en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/norset-11980.htm> (consulté le 10/10/19)
35. *Résumé des caractéristiques du produit Stablon®* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249274.htm> (consulté le 10/10/19)
36. *Monographie Stablon®* - en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/stablon-15507.htm> (consulté le 10/10/19)
37. *Monographie Valdoxan®* - en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/valdoxan-92680.htm> (consulté le 10/10/19)
38. *Résumé des caractéristiques du produit Valdoxan®* - en ligne <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0321487.htm> (consulté le 10/10/19)
39. *Résumé des caractéristiques du produit Brintellix®* - en ligne https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190628145047/anx_145047_fr.pdf (consulté le 10/10/19)
40. *Monographie Brintellix®* - en ligne <https://www.vidal.fr/Medicament/brintellix-138140.htm> (consulté le 10/10/19)
41. *Régime spécial pour lutter contre la dépression* – en ligne <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietes/Fiche.aspx?doc=diete-depression> (consulté le 11/12/19)
42. *Le millepertuis* – en ligne <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Millepertuis> (consulté le 11/12/19)
43. *Safran : plante de la dépression légère* – en ligne <https://www.pileje.fr/revue-sante/safran> (consulté le 11/12/19)
44. F. Rachid, J-M Aubry et G. Bondolfi – *Luminothérapie et troubles affectifs saisonniers dans la pratique clinique* - en ligne <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2450/23247> (consulté le 9/5/20)
45. *Echelle d'Hamilton* - en ligne <http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2010/09/EHELLE-DE-DEPRESSION-DE-HAMILTON.pdf> (consulté le 7/1/20)

46. *Echelle de Montgomery et d'Asberg* – en ligne <http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2010/09/ECHELLE-DE-DEPRESSION-MADRS.pdf> (consulté le 7/1/20)

Annexes

Annexe 1. Echelle d'Hamilton (45)	101
Annexe 2. Echelle de Montgomery et d'Asberg (46)	109

Annexe 1. Echelle d'Hamilton (45)

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON

HAMD-21

Traduction française révisée par J.D. GUELFY



NOM: _____
PRENOM: _____
SEXE: ☐ AGE: ____ DATE: _____
EXAMINATEUR: _____

INSTRUCTIONS

Pour chacun des 21 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante

1 Humeur dépressive : ☐

(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

0. Absent.

1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.

4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2 Sentiments de culpabilité : ☐

0. Absent.

1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un

préjudice à des gens.

2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.

3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3 Suicide :

☐

0. Absent.

1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3. Idées ou geste de suicide.

4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4 Insomnie du début de la nuit :

☐

0. Pas de difficulté à s'endormir.

1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.

2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5 Insomnie du milieu de la nuit :

☐

0. Pas de difficulté.

1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.

2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

6 Insomnie du matin :



- 0. Pas de difficulté.
- 1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

7 Travail et activités :



- 0. Pas de difficulté.
- 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles 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).
- 3. 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 - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4. 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.

8 Ralentissement :



(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice).

- 0. Langage et pensée normaux.
- 1. Léger ralentissement à l'entretien.
- 2. Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3. Entretien difficile.

4. Stupeur.

9 Agitation :



0. Aucune.

1. Crispations, secousses musculaires.

2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4. Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10 Anxiété psychique :



0. Aucun trouble.

1. Tension subjective et irritabilité.

2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

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

0. Absente.

1. Discrète.

2. Moyenne.
3. Grave.
4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux :



0. Aucun.
1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières.
Sentiment de lourdeur abdominale.
2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel.
Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

13 Symptômes somatiques généraux :



0. Aucun.
1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.



0. Absents.
1. Légers.
2. Graves.

15 Hypocondrie :



0. Absente.

1. Attention concentrée sur son propre corps.
2. Préoccupations sur sa santé.
3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
4. Idées délirantes hypochondriques.

16 Perte de poids : (coter soit A, soit B) ☐

A. (D'après les dires du malade).

0. Pas de perte de poids.
1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

17 Prise de conscience : ☐

0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, ect.
2. Nie qu'il est malade.

Total des 17 premiers items ☐

18 Variations dans la journée :



A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il N'Y A PAS de variations diurnes, indiquer : aucune.

☐Aucune ; ☐Plus marqués le matin ; ☐Plus marqués l'après-midi.

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation.
Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

Inscrire dans la case la note de l'item 18 B.

19 Dépersonnalisation et déréalisation :



(par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation).

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

20 Symptômes délirants : (persécutifs)



0. Aucun.

1. Soupçonneux.

2. Idées de référence.

3. Idées délirantes de référence et de persécution.

21 Symptômes obsessionnels et compulsifs :



0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.



Annexe 2. Echelle de Montgomery et d'Asberg (46)

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ☐

AGE: ☐

DATE: _____

EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

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

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

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

1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

☐0 Pas de tristesse.

☐1

☐2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.

☐3

☐4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

☐5

☐6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

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

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

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

4- Réduction de sommeil

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

- ☐0 Dort comme d'habitude.
- ☐1
- ☐2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- ☐3
- ☐4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- ☐5
- ☐6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

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

- ☐0 Appétit normal ou augmenté.
- ☐1
- ☐2 Appétit légèrement réduit.
- ☐3
- ☐4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- ☐5
- ☐6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

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

- ☐0 Pas de difficultés de concentration.
- ☐1
- ☐2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- ☐3
- ☐4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- ☐5
- ☐6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

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

- ☐0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- ☐1
- ☐2 Difficultés à commencer des activités.
- ☐3
- ☐4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- ☐5
- ☐6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

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

circonstances ou aux gens est réduite.

- ☐0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- ☐1
- ☐2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- ☐3
- ☐4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- ☐5
- ☐6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

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

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

10 - Idées de suicide

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

- ☐0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- ☐1
- ☐2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- ☐3
- ☐4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- ☐5
- ☐6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La dépression : la maladie, ses traitements et rôle du pharmacien d'officine

La dépression est une maladie qui peut toucher tout le monde, (homme ou femme, personne jeune ou âgée, de tout milieu socio-professionnel). Il existe plusieurs sortes de dépression et les traitements sont aussi nombreux, il est important pour le pharmacien de savoir les distinguer afin de conseiller au mieux ses patients. Ce professionnel de santé joue un rôle majeur dans l'observance du traitement du malade.

Mots-clés : dépression, pharmacien

Depression : the disease, treatments and pharmacist's job

Depression is a disease which can affect everyone (man or woman, young or old person, from any socio-professional background). There are several kind of depression and a lot of treatments. It is important for the pharmacist to know them in order to give the best advice to the patients. This health-care provider plays a key role in patient's observance.

Keywords : depression, pharmacist

