



Université
de Toulouse

ANNEE : 2020

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

THESE 2020 TOU3 2106

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CAPO Elodie

Prise en charge actuelle de la dépression majeure

Le 18 décembre 2020

Directeur de thèse : GUIARD Bruno

JURY

Président :	Pr GUIARD Bruno
1er assesseur :	Pr GAIRIN Jean-Edouard
2ème assesseur :	Pr CUSSAC Daniel
3ème assesseur :	Dr BERNARD-PEYRE Anne



Université
de Toulouse

ANNEE : 2020

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE 2020 TOU3 2106

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CAPO Elodie

Prise en charge actuelle de la dépression majeure

Le 18 décembre 2020

Directeur de thèse : GUIARD Bruno

JURY

Président :	Pr GUIARD Bruno
1er assesseur :	Pr GAIRIN Jean-Edouard
2ème assesseur :	Pr CUSSAC Daniel
3ème assesseur :	Dr BERNARD-PEYRE Anne

RESUME en français

Première cause d'incapacité dans le monde selon l'OMS, la dépression majeure touche plus de 264 millions de personnes de tous âges dans le monde. Cette pathologie existant depuis des siècles a d'abord été perçue comme élitiste avant de devenir une affection courante et omniprésente aujourd'hui. Depuis des années, les connaissances scientifiques et particulièrement pharmacologiques, ont permis de découvrir un éventail thérapeutique permettant de limiter la symptomatologie caractéristique de la dépression. Une meilleure connaissance de cette maladie a permis de mieux la diagnostiquer, ainsi, sa prévalence et la consommation d'antidépresseurs ne cessent d'augmenter. Néanmoins, on relève des failles dans le parcours de soin actuel. L'impact de la dépression majeure sur nos vies ou celle de nos proches poussent à réfléchir à des solutions pour améliorer voire élargir cette prise en charge.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : DEPRESSION MAJEURE, PRISE EN CHARGE, ANTIDEPRESSEURS, DIAGNOSTIC, SEROTONINE, THERAPEUTIQUE

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9**

Directeur de thèse : GUIARD Bruno

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERCNIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LCUËDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

Au Professeur Bruno GUIARD,

Cela a été un immense honneur pour moi de vous avoir eu comme maître de thèse malgré un contexte difficile. Je vous remercie sincèrement pour tout votre temps, votre implication et votre bienveillance tout au long de ce projet qui me tenait à cœur. Ce fût un vrai plaisir de travailler avec vous, merci de m'avoir accordée votre confiance et de m'avoir accompagnée sur un sujet si vaste. Notre collaboration m'a permis de beaucoup apprendre, et j'espère que mon travail pourra refléter tout le respect et la profonde reconnaissance que j'ai pour vous.

Au Professeur Jean-Edouard GAIRIN,

Je suis touchée de votre présence dans mon jury et vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Votre enseignement et les valeurs humaines que vous nous avez transmises ont indéniablement marqué mes études. Je vous suis reconnaissante de vos retours riches et constructifs lors de cette thèse. En espérant que ce travail soit à la hauteur de toute l'admiration que je vous porte.

Au Professeur Daniel CUSSAC,

Vous m'avez honorée de votre présence dans ce jury. Je tiens à vous remercier pour les échanges passionnants et instructifs suscités lors de cette thèse. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoignage de toute ma considération.

Au Docteur Anne BERNARD-PEYRE,

C'était une telle fierté pour moi que tu acceptes de faire partie de mon jury, je te remercie sincèrement pour tout ton investissement, ton soutien permanent et ton aide précieuse. Merci d'avoir été là, comme toujours, merci pour ta générosité sans limite et ta compassion. J'ai tellement appris en travaillant toutes ces années avec toi, j'espère que nos chemins se recroiseront encore longtemps.

Je remercie sincèrement les pharmaciens, préparateurs et autres professionnels de santé avec qui j'ai tant appris et avec qui je continuerai d'apprendre. Merci pour votre bonté à tous.

A mes parents,

Sans qui je ne serais assurément pas là où j'en suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir soutenue à n'importe quel prix et pour m'avoir supportée toutes ces années... J'espère avoir réussi à vous rendre aussi fiers de moi que vous puissiez l'être.

A ma sœur,

Je crois que les mots me manquent pour te dire toute la reconnaissance, l'admiration et l'amour que je t'ai toujours porté. Ton soutien infaillible, ta positivité et ta présence inconditionnelle durant toutes ces années ont été essentiels pour moi. Merci d'avoir cru autant en moi, merci d'avoir toujours été là.

A Romain,

Au grand frère que j'aurais aimé avoir, merci pour ta bonne humeur constante et communicative. Merci pour ton soutien depuis le début, pour m'avoir enseigné ton savoir-vivre et ton savoir-être qui me sont indispensables aujourd'hui. Sache que la Elo d'aujourd'hui et de demain te seront toujours reconnaissantes.

A Noah,

Merci d'être venu au monde petit Couscous, je suis une tatie plus heureuse que jamais depuis que tu es là. C'est que de l'amour !

A Antoine,

Merci pour ta patience remarquable, pour ta compréhension infinie, pour ton soutien au quotidien. Merci de croire en moi depuis le début, merci d'être là. Ton éternel optimisme m'a tellement aidée professionnellement et personnellement. Merci pour tous nos fous rires, pour nos merveilleux souvenirs passés et tous les prochains, merci pour cette belle histoire d'amour que nous partageons, merci de me rendre un peu plus heureuse chaque jour, merci d'être toi.

C'est avec beaucoup d'émotion, de joie et une immense fierté que je vous dédie cette thèse. En guise de remerciements et pour vous exprimer toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Merci à toute ma famille, à Aurélie et Lola, à Thomas, Emilie et petit Théo, à Tatie et Tonton, à Mamie Marie, Papi Henri et Mamie Cécile, à Mamie Carmen, Tonton Serge et Tonton Tony. A Véro et Elie. Je vous aime tellement, merci pour tout !

A Mél et Flo,

Un immense merci pour votre présence, votre soutien et votre cadeau beaucoup trop fou, ça m'a tellement touchée, vous n'avez pas idée. Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir tant écoutée et soutenue. Merci pour l'amitié que l'on partage aujourd'hui malgré les divergences que l'on a connu, elle est chère à mes yeux. Merci à Gustave pour ses câlins plein d'amour, je vous aime !

A Mattou,

Merci d'être le best bro ever, merci pour tous ces souvenirs depuis l'enfance, merci de m'avoir choisie comme témoin de mariage. Merci d'avoir le même humour que moi, {merci à Jérôme Commandeur de nous avoir fait autant marrer au lycée,} merci de me comprendre depuis toutes ces années, merci de m'écouter pendant des heures malgré la distance. Merci de me faire grandir avec toi. Je suis tellement fière de toi, et tellement fière d'être ta meilleure amie !

A Arthur,

Nos retrouvailles des années après et notre amitié qui perdure, on se croirait dans un film tellement c'est classe ! Je pense que j'ai raconté notre rencontre à tous les gens que j'ai pu croiser. Merci d'être aussi drôle, authentique et aussi vrai. Merci de ta franchise naturelle, merci d'être toujours d'excellents conseils, merci à la vie de t'avoir conduit à Toulouse. Merci pour notre amitié qui durera encore longtemps je l'espère.

Merci à tous mes amis, Benjo mon meilleur acolyte de Bad, Didou pour notre amitié qui dure depuis tant d'années, pour m'avoir accueillie à Bordeaux. A Manu pour notre si belle amitié depuis le lycée, pour ce trip inoubliable à Stockholm, pour m'avoir sauvée en TP moult fois. Merci à Simon d'être un si bon guitariste, merci pour ton aide sur ma thèse, j'espère te revoir bientôt. Merci à Jéjé pour nos repas trop rares pendant lesquels on se marre toujours autant. Merci à Yannou et Aurélia, j'espère vous revoir souvent malgré la fin de nos études. Merci à Lydie. Merci à Evan et Margaux. Mais aussi à Paul, à Laura et Axel, Zoé... Merci à tous !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX	13
TABLE DES ABBREVIATIONS	14
INTRODUCTION	17
I - LA DEPRESSION.....	19
Etymologie	19
Définition	19
Distinctions	21
Evaluation/Diagnostic.....	22
L'inventaire de dépression de Beck	22
L'échelle de Hamilton.....	25
L' inventaire des symptômes dépressifs et l'inventaire rapide des symptômes dépressifs..	27
Echelle de Montgomery et Asberg.....	27
Histoire.....	28
Prévalence/Epidémiologie.....	33
Physiopathologie de la dépression.....	36
Pharmacologie	37
II - LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	41
Généralités sur les antidépresseurs	41
Les classifications des antidépresseurs	41
Les études chez l'animal.....	41
Les indications des antidépresseurs chez les patients dépressifs	45
Les critères de choix d'un antidépresseur	46
Les effets indésirables des antidépresseurs.....	47
Les précautions d'emploi	48
Les règles de prescription	48
Pharmacologie	49
Les classes d'antidépresseurs	51
Les antidépresseurs tricycliques	57
Les Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine	59
Les Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	62
Les Inhibiteurs de la mono amine oxydase.....	62
Les autres antidépresseurs	64
La Kétamine.....	67

III - EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIDEPRESSEURS	71
La maladie du siècle.....	71
Une consommation d'antidépresseurs en hausse constante	72
Focus sur la prise en charge de la dépression majeure.....	76
IV - QUELLES ALTERNATIVES ?	83
La stimulation électrique/magnétique	84
L'électroconvulsivothérapie	84
La stimulation magnétique transcrânienne	87
La stimulation du nerf vague.....	87
La stimulation cérébrale profonde.....	88
La psychothérapie.....	90
Les stratégies préventives	92
La notion d'exposome	92
L'activité physique.....	99
V - CONCLUSION	103

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge, France métropolitaine, 2017 ²¹	34
Figure 2: Evolution de la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé au cours de 12 derniers mois ; selon le sexe et la classe d'âge, chez les 18-75 ans, France métropolitaine, 2005-2017 ²¹ .	35
Figure 3 : Rôles des différents neuromédiateurs ⁴	36
Figure 4 : Schéma des mécanismes d'actions d'une synapse sérotoninergique ⁴	37
Figure 5 : Comportements caractéristiques dans le test de nage forcée ²⁴	42
Figure 6: Résultats représentatifs des effets d'un traitement de phytothérapie et de l'escitalopram (3 semaines) sur le temps d'immobilité dans le FST ²⁵	42
Figure 7 : Comportements caractéristiques dans le test de suspension caudale ²⁶	43
Figure 8 : Photographies illustrant les comportements notés dans le test de suspension de queue © CINP 2012 ²⁷	43
Figure 9 : Effets de (a) l'imipramine (2,5 à 20 mg/kg i.p.), (b) la venlafaxine (2,5 à 20 mg/kg i.p.), (c) la duloxétine (1,25 à 40 mg/kg i.p.), (d) la desipramine (2,5 à 10 mg/kg i.p.) et (e) le citalopram (5 à 80 mg/kg i.p.) sur l'immobilité et les comportements actifs dans l'essai de suspension caudale. © CINP 2012 ²⁷	44
Figure 10 : Ordre chronologique d'apparition des familles d'antidépresseurs ²⁹	52
Figure 11: Mécanisme responsable du long délai d'action des ISRS. ⁴	60
Figure 12 : Schéma explicatif du mécanisme responsable de l'effet fromage ⁴	63
Figure 13: Diagnostics principaux de recours pour motif psychiatrique en établissement de santé en 2011 ⁵³	72
Figure 14 : Nombre de doses quotidiennes définies (DQD) entre 1980 et 2001 ²⁹	73
Figure 15 : Structure des ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 (en euros constants de 2001) ²⁹	74
Figure 16 : Consommation d'antidépresseurs de 2000 à 2015 (ou année la plus proche) ⁵⁵	75
Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé ⁹	83
Figure 18 : Photographie d'une électroconvulsivothérapie ⁶⁶	84

Figure 19 : Schémas des protocoles expérimentaux (A,B) Protocoles de changements environnementaux (A) Traitement avec la fluoxétine dans environnement enrichi après exposition à du stress. (B) Traiement avec la fluoxétine dans un environnement appauvri après exposition à un environnement enrichi. (C,D) Protocoles d'environnements constants (C) Traitement avec la fluoxétine dans un environnement stressant après exposition à du stress. (D) Traitement avec la fluoxétine dans un environnement favorable après exposition à un cadre optimal ⁹⁰	94
Figure 20 : Appétence pour la saccharine lors du traitement par la fluoxétine dans un environnement enrichi après exposition à un stress ⁹⁰	95
Figure 21 : Niveaux de BDNF et de corticostérone chez les souris dans un environnement enrichi après exposition à un stress ⁹⁰	95
Figure 22 : Niveau d'anhédonie lors d'un traitement par fluoxétine dans un environnement stressant après exposition à un milieu appauvri ⁹⁰	96
Figure 23 : Niveaux de BDNF et de corticostérone chez les souris dans un environnement stressant après exposition à un milieu appauvri ⁹⁰	96
Figure 24 : Résultats des expériences réalisées sur l'effet de la fluoxétine dans un environnement constant ⁹⁰	97
Figure 25 : Échelle d'évaluation d'Hamilton par dépense d'énergie (LD et PHD) ¹⁰⁷	100
Figure 26 : Réponses sur douze semaines par dépense totale d'énergie ¹⁰⁷	100

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Structure chimique des principales molécules de chaque famille d'antidépresseurs 57

Tableau 2 : Nombre de consultations de médecins généralistes pour dépression, ayant fait l'objet d'une prescription (pour 1 000 habitants)⁵⁶ 78

Tableau 3 : Nombre d'antidépresseurs prescrits pour 100 diagnostics de dépression en 1997⁵⁶ 79

Tableau 4 : Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997⁵⁶ 79

LISTE DES ABBREVIATIONS

5-HTP : 5-HydroxyTryptophane
5-HTPDC : 5-HydroxyTryptophane Décarboxylase
ACC : Cortex Cingulaire Antérieur
ALAT : Alanine Amino Transférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate Amino Transférase
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BDI : Inventaire de Dépression de Beck
BDNF : Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
CRP : Protéine C Réactive
CYP : Cytochrome P
DQD : Dose Quotidienne Définie
DRT : Dépression Résistante aux Traitements
DSM : Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux
ECT : ElectroConvulsivoThérapie
EDC : Episode Dépressif Caractérisé
EDM : Episode Dépressif Majeur
eEF2 : Facteur d'Elongation Eucaryote 2
FST : Test de la Nage Forcée
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
GERS : Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
GSK3 : Glycogène Synthase Kinase 3
HAS : Haute Autorité de Santé
HDRS : Echelle de Dépression de Hamilton
HTA : Hyper Tension Artérielle
IDS : Inventaire des Symptômes Dépressifs
IMAO : Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IRSND : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intra Veineuse
LD : Dose Faible
MADRS : Echelle de Dépression de Montgomery and Asberg
MAO : Mono Amine Oxydase

MAO-A : Mono Amine Oxydase de type A
MAO-B : Mono Amine Oxydase de type B
MFB : Faisceau Médian du Télencéphale
mTOR : Cible de la Rapamycine chez les mammifères
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NET ou NAT : Transporteur de la Noradrénaline
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
OMS : Organisme Mondial de la Santé
PHD : Dose de Santé Publique
QIDS : Inventaire Rapide des Symptômes Dépressifs
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RCPG : Récepteur couplé à la Protéine G
Rim-P : Recueil d'Informations Médicalisées en Psychiatrie
RMO : Référence Médicale Opposable
SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SCP ou DBS : Stimulation Cérébrale Profonde
SERT : Transporteur de la Sérotonine
SNV : Stimulation du Nerf Vague
SSE : Statut Socio-Economique
TAG : Trouble Anxieux Généralisé
TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
TPH : Tryptophane Hydrolase
Trp : Tryptophane
TSH : Thyroestimuline
TST : Test de Suspension Caudale
VMAT : Transporteur Moléculaire des Mono Amines

INTRODUCTION

« La société post-moderne est une terrible machine à produire des dépressions ». La dépression majeure est un des fléaux du 21^{ème} siècle, comme le dit Georges Minois dans son ouvrage « Histoire du mal de vivre » : « Notre époque voit la banalisation de la dépression. Tout y contribue : le climat économique, avec la société libérale de concurrence sauvage qui rejette les indécis, les timides, les solitaires, les misanthropes, les pessimistes : le climat social, qui érige en modèles les battants, excluant du même coup les perdants ; le climat culturel, qui exalte le narcissisme et l'hédonisme, l'autonomie, la liberté absolue au nom de laquelle chacun doit « se réaliser » lui-même. Tout cela aboutit à la société du « stress », pression plus forte que celle qui consistait à suivre une voie imposée, car ceux qui échouent ne peuvent s'en prendre qu'à eux-mêmes. La société des droits sans devoirs vient ajouter ses angoisses : angoisse du choix permanent, angoisse de l'échec culpabilisant, en amour comme en affaires, angoisse de la rivalité, de la présence libre des autres – société de toutes les craintes et de toutes les peurs. Après le désenchantement du monde, qui a démasqué tous les mythes et toutes les illusions, l'individu se retrouve seul, face à son néant. Ce ne sont plus les révolutionnaires qui menacent la société, mais les dépressifs.

La société moderne hédoniste et humoristique contribue à mettre en évidence le dépressif, à le montrer du doigt d'un air réprobateur, parce qu'il fait tache sur l'ambiance de joie superficielle convenue. A l'ère de la décontraction, de l'attitude cool et soft, du dynamisme motivé, de la communication sans complexe, le dépressif se remarque. Et il se culpabilise. Il a tout pour être heureux ; s'il ne l'est pas, ce ne peut être que sa faute. Face à ces cas de tristesse invincible, la société est désarmée. Quels remèdes a-t-elle à leur offrir si ce n'est des antidépresseurs ? Comment s'étonner que se répande le mal de vivre et qu'augmente le nombre de suicides, et surtout de tentatives de suicide ?

Ceux qui connaissent ce mal de vivre psychologique partagent en général les valeurs de cette société : s'ils culpabilisent, c'est précisément parce qu'ils ne réussissent pas à se montrer à la hauteur des exigences ambiantes quant aux modes et à l'état d'esprit hédoniste. Non moins important, et encore plus sévèrement jugé, est le mal de vivre intellectuel, celui des simples pessimistes qui rejettent le modèle culturel et social contemporain et voient dans la marche de la civilisation des raisons de s'alarmer. Rationnels et lucides, ils annoncent les malheurs, et les évènements leur donnent souvent raison. Ils sont donc considérés comme dangereux, car l'élévation du niveau d'éducation ne peut qu'étendre leur influence. Tout être humain qui commence à réfléchir est un pessimiste en puissance ». (Georges Minois,2003).¹

I. LA DEPRESSION

Etymologie

Le mot dépression trouve sa racine dans le nom latin « depressio » qui veut dire « abaissement, enfoncement ». Une dépression peut décrire de façon littérale un « creux » dans une surface, c'est-à-dire une absence de matière, un vide physique ; comme le décrit Henri de Mondeville dans son ouvrage « Chirurgie » en 1314.

A partir du 19^{ème} siècle, le terme « dépression » est employé de manière imagée comme une dépression de l'âme relative à un « manque d'âme », un vide intrinsèque, qui décrit un abattement moral.² L'introduction du mot dépression dans le domaine médical permet dès lors de nommer et de vulgariser une pathologie psychique universelle ancestrale.³

Définition

La dépression majeure est une dégradation de l'humeur caractérisée par des symptômes suffisamment nombreux et durables pour entraîner une baisse des forces morales et physiques, et ayant un retentissement sur la vie du patient et de son entourage. Par durable, on entend au minimum un mois.

Elle est caractérisée par au moins un des symptômes suivants :

- Un humeur dépressive caractérisée par une tristesse pathologique quasi permanente et intense (mélancolie), une anxiété prononcée, une perte de l'estime de soi et un pessimisme majeur.
- Anhédonie : perte de plaisir à l'égard des activités quotidiennes, soit une perte de l'élan vital.

Et par au moins trois des symptômes suivants :

- Un sentiment d'angoisse quasi-permanent, surtout au réveil.
- Un ralentissement psychomoteur : modification de la marche, de la voix, des gestes, de l'initiative et de la fluidité des idées.
- Des pensées suicidaires récurrentes et des idées de mort.
- Une agitation ou léthargie (asthénie).
- Une perte ou un gain de poids ou d'appétit.
- Des troubles du sommeil : insomnie le plus souvent, ou hypersomnie.
- Des troubles de l'attention, de la mémoire et de la concentration.

Le diagnostic de la dépression est réalisé par un médecin généraliste le plus souvent et repose sur des questions simples en rapport avec les symptômes cités ci-dessus.⁴ Toutefois ce diagnostic ne permet pas de préciser la nature et la sévérité de la dépression. En effet, il existe différentes formes cliniques présentant une variation interindividuelle des symptômes prédominants. Il existe par exemple la dépression mélancolique qui est caractérisée par une intensité sévère et des symptômes somatiques multiples, ainsi qu'un sentiment de culpabilité, d'indignité et d'auto-dépréciation. In fine, elle entraîne un risque suicidaire élevé nécessitant une prise en charge adéquate et immédiate. Il y a d'autres cas pour lesquels la dépression est masquée par des symptômes physiques : on parle de dépression masquée ; ou par de l'hostilité ou de l'irritabilité : on parle dans ce cas-là de dépression hostile.

Il faut savoir que la dépression est souvent accompagnée d'autres troubles psychiatriques tels que les troubles anxieux, les troubles addictifs ; et également de maladies physiques.

La dépression majeure est une pathologie qui a un impact à différents niveaux. En plus d'affecter la vie du patient, elle touche son entourage, et constitue une charge psychologique importante à leur égard. En effet, l'inaction et le manque de volonté du patient, inhérents à la dépression, peuvent conduire à une frustration et une incompréhension du cercle familial.

Les troubles dépressifs caractérisés ont aussi des retentissements sur la santé somatique puisqu'ils entraînent une négligence relative de soi quant à sa santé, son mode et son hygiène de vie ; avec une tentation plus accrue à la consommation d'alcool ou de substances psycho-actives dont les médicaments. De plus, on constate que les personnes dépressives présentent quelques fois des maladies somatiques ; de fait, la première cause de mortalité chez les personnes touchées par la dépression est cardiovasculaire selon l'INSERM. Parmi les personnes ayant une maladie chronique (cancer, diabète, fibromyalgie, alcoolisme, état de stress post-traumatique, troubles du comportement alimentaire...), on note que 40% d'entre elles seraient atteintes de troubles dépressifs caractérisés ; ce qui altèrent assurément le pronostic des ces patients.

Aussi, la dépression peut engendrer des idées de mort voire un passage à l'acte qui apparait alors, pour le patient malade, comme la seule solution possible à son mal-être et sa détresse. Statistiquement, l'INSERM estime que le risque de suicide est multiplié par 30 au cours d'un épisode dépressif, et que 10 à 20% des patients atteints de dépression meurent par suicide.

Enfin, la dépression a un impact sociétal financier car elle est globalement associée à une qualité de vie médiocre dont les répercussions totales sont coûteuses. L'OMS estime que le trouble dépressif caractérisé est en 2020 au premier rang de l'ensemble des maladies en termes de dépenses globales, directes et indirectes pour la société.

DISTINCTIONS

Le trouble dépressif caractérisé ne doit pas être confondu avec le trouble bipolaire, dans lequel les épisodes dépressifs alternent avec des épisodes maniaques (excitation psychique et motrice, exaltation de l'humeur, euphorie, désinhibition, mégalomanie).⁵

Il ne faut pas confondre la dépression et le burn-out. Le burn-out ou syndrome d'épuisement professionnel n'est pas une pathologie à proprement parlé comme la dépression mais un syndrome soit un ensemble de symptômes caractéristiques.

Il se définit comme un épuisement physique, émotionnel et mental profond, causé par un investissement prolongé dans des situations de travail exigeantes. Christina Maslach, via ses recherches, a décrit le burn-out comme un processus de dégradation du rapport subjectif au travail à travers trois dimensions ; à savoir : l'épuisement émotionnel, la diminution de l'accomplissement personnel au travail ou réduction de l'efficacité professionnelle, et enfin, le cynisme vis-à-vis du travail ou dépersonnalisation (déshumanisation, indifférence). Il peut toucher toutes les professions, et autant les hommes que les femmes. Il arrive en deuxième position dans les affections d'origine professionnelle d'après Karine Petitprez du service des bonnes pratiques professionnelles à la HAS. C'est un syndrome cependant mal connu, difficile à repérer et quelques fois diagnostiqué à tort ou confondu avec d'autres troubles psychiques.^{6,7}

Evaluation/Diagnostic

Le diagnostic est posé en premier par un médecin généraliste la plupart du temps, puis le patient est orienté vers un confrère psychiatre pour approfondir ce diagnostic et évaluer la sévérité de la dépression. Il existe des questionnaires (auto-questionnaire : réalisé par le patient lui-même ou hétéro-questionnaire : réalisé par un soignant) qui permettent d'évaluer la dépression et/ou d'en faire le diagnostic.⁵

Inventaire de dépression de Beck (BDI)

Il s'agit d'un auto-questionnaire de dépistage de la dépression qui permet essentiellement d'évaluer le ressenti subjectif de l'amélioration des symptômes de dépression du patient⁸ et constitue un complément utile à une évaluation clinique. Un score supérieur à 8-10 à ce questionnaire justifie une évaluation clinique plus approfondie via un hétéro-questionnaire par exemple de type MADRS ou HDRS, afin de confirmer ou non le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé. Ce questionnaire peut être utilisé en amont de l'initiation d'un traitement médicamenteux, puis il peut être requis à nouveau après un mois et à trois mois en tant qu'indicateur de l'évolution de la pathologie.⁹

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

(Source : Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D.Guelfi et Coll, Ardix Médical. Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Cottraux, Collection Scientifique Survector, 1985)¹⁰

Echelle de dépression de Hamilton (HDRS)

Elle est utilisée afin d'évaluer l'intensité des symptômes dépressifs ainsi que l'évolution de la pathologie.⁸ C'est le questionnaire de référence en psychiatrie, il doit être réalisé par un soignant. Concernant les scores : un score compris entre 10 et 13 signe une dépression légère, entre 14 et 17 cela signe une dépression modérée ; et enfin un score supérieur à 18 décrit une dépression modérée à sévère.⁴

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

- 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 (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
 - 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses 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 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 gestes de suicide.
 - 4 Tentatives de suicide.
 - 4) Insomnie du début de nuit
 - 0 Absent.
 - 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
 - 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.
 - 5) Insomnie du milieu de nuit
 - 0 Pas de difficulté.
 - 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
 - 2 Il se réveille pendant la nuit.
 - 6) Insomnie du matin
 - 0 Pas de difficulté.
 - 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
 - 2 Incapable de se recoucher s'il se lève.
 - 7) Travail et activités
 - 0 Pas de difficulté.
 - 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportent à des activités professionnelles ou de détente.
 - 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
 - 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
 - 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.
-

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées 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 que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Rappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

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 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
 - 1 Attention concentrée sur son propre corps.
 - 2 Préoccupations sur sa santé.
 - 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
 - 4 Idées délirantes hypochondriaques.
-

16) Perte de poids

A : selon 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.

B : appréciée par pesées

- 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, etc.
 - 2 Nie qu'il est malade.
-

(Source : Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillion-Doulet, Laboratoires Ardix, 199)

Inventaire des symptômes dépressifs (IDS) et Inventaire rapide des symptômes dépressifs (QIDS)

L'IDS comprend 30 items et sa version écourtée le QIDS en comprend 16.¹² Tous deux sont utilisés pour analyser la sévérité des symptômes dépressifs⁸ et sont réalisables par le patient lui-même, ou par un personnel soignant.

Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)

C'est une hétéro évaluation notamment recommandée dans les évaluations des pathologies psychiques susceptibles d'être liées au travail.⁸ Cette échelle est utilisée pour évaluer les changements dus aux traitements antidépresseurs. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.¹³ Elle comporte 10 questions, un score maximum de 60 et le seuil de dépression est fixé à 15. Elle est assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.⁸

Dans ces différentes échelles on retrouve des questions qui portent sur une potentielle perte d'énergie, pertes de plaisir et d'intérêt, des troubles du sommeil, de l'irritabilité, de l'anxiété, des troubles de l'appétit et de la libido. Ainsi, l'association de certains symptômes conduit à une dégradation de l'humeur et des perturbations de nos habitudes et mode de vie.

Un bon diagnostic est primordial pour une prise en charge adéquate ; en effet, en fonction du score et de la nature des symptômes, chaque patient aura le traitement le plus adapté possible. Pour un score similaire, deux patients peuvent avoir des symptômes différents, par conséquent, il faut tenir compte de la variabilité interindividuelle des symptômes pour envisager une prise en charge optimale.⁴

Histoire

La dépression était anciennement assimilée à la « mélancolie », terme extrêmement réducteur, quand on sait que la mélancolie n'est au final qu'un des multiples symptômes caractéristiques de la dépression.

Cette mélancolie est relatée depuis des siècles dans la Littérature. Elle est souvent corrélée au domaine de l'Art voire par extension, à ce qui relève du génie, notamment depuis la Grèce Antique. Au Vème siècle avant J-C, Platon pensait que l'obscurcissement de la conscience relevait du divin ; son contemporain Socrate affirmait que l'excellence humaine dans l'Art, la poésie, la philosophie et la politique était due à la mélancolie. Au même moment, Hippocrate, père de la médecine, y faisait référence dans ses écrits ; il mentionnait que : « Si la crainte ou la tristesse persévère longtemps, cela tient à la mélancolie ».¹⁴

« Depuis que l'Homme réfléchit, il cherche un sens à sa vie, mais chaque progression de la pensée le rend plus exigeant, affaiblissant les réponses d'ordre surnaturel et renforçant la conscience de la tragédie qu'est l'existence ». Georges Minois, agrégé et docteur en Histoire, décrit l'évolution des troubles dépressifs dans son ouvrage « Histoire du mal de vivre. De la mélancolie à la dépression ».

Il écrit que : « Pendant des siècles, les autorités morales ont cultivé avec ambiguïté le mal de vivre. Il y a une bonne et une mauvaise tristesse, disait l'Église : la faute d'Adam a fait de notre séjour terrestre une vallée de larmes et nous devons être tristes à cause de nos péchés – c'est la bonne tristesse. La mauvaise, c'est la tristesse qui nous conduit au désespoir, qui nous fait perdre la confiance en Dieu, qui ne voit plus que l'enfer et nous fait maudire le monde et son créateur. La vie du chrétien a longtemps été un difficile exercice d'équilibre entre l'angoisse et l'espérance, entre la peur et la consolation, un parcours du combattant à l'issue toujours incertaine. L'Église a tenu ses fidèles en leur faisant miroiter des possibilités – jamais des certitudes, qui engendrent fatalisme et indépendance. L'Église n'aimait pas les preuves, même celles de l'existence de Dieu. Un Dieu évident, irréfutable, aussi certain que l'existence du soleil ou qu'une vérité mathématique, ne faisant pas son affaire. A quoi aurait-elle servi si la vérité devenait une évidence ? Des théologiens ont avancé des « preuves » ; L'Église ne les a pas reprises telles quelles à son compte, préférant parler de signes rationnels. Le doute est salutaire, à condition de ne pas y succomber. Croire sans avoir vu, telle est l'exigence chrétienne. Exigence génératrice d'angoisse, surtout dans les milieux où l'on pratiquait l'introspection, c'est-à-dire dans les monastères au Moyen-âge, puis au sein de l'élite intellectuelle éclairée à partir de l'humanisme et de la Réforme.

Les progrès de l'individualisme au XVIème siècle ont conduit à la grande renaissance de la mélancolie, qui connaît son apogée vers 1600 et son chantre avec Robert Burton. Dès lors, le mal de vivre commence à se séculariser. Au XVIIIème siècle, il est le revers des Lumières : au fur et à mesure que se précise l'idée de progrès, l'ennui et l'inquiétude gagnent du terrain, pour aboutir au XIXème siècle aux philosophies du désespoir. Schopenhauer incarne le mal de vivre intellectuel, tel que peut s'exprimer un esprit équilibré, lucide et rationnel ; Kierkegaard, le mal de vivre psychologique, émotif. Mais, qu'il soit pessimiste absolu ou angoisse dépressive, le mal de vivre reste essentiellement un affaire d'élite. De la mélancolie romantique au spleen baudelairien, du désespoir de Hartmann au nihilisme fin de siècle, la tristesse s'étend sur le monde intellectuel : « Les vrais hommes doivent éprouver une immense tristesse sur terre » ; écrit Dostoïevski. » (Georges Minois, 2003)¹

Comme le précise Alain Ehneberg, sociologue, psychologue et directeur de recherche au CNRS, il faut attendre les années 1970 pour que l'épidémiologie psychiatrique perçoive la dépression comme le trouble mental le plus fréquent dans le monde, et qu'en parallèle, les psychanalystes remarquent une forte multiplication de personnes déprimées parmi leur patientèle.

Selon lui, en général, les psychiatres donnent deux origines historiques à la notion de dépression. Esquirol, l'un des pères de la psychiatrie moderne, reprend le mot ancien de «mélancolie*», mais le définit, lui, dans un premier temps, vers 1820, comme une monomanie, un délire partiel, puis comme une douleur morale, une passion triste, dans laquelle il voit la principale raison du déclenchement de l'aliénation, du délire général.

Les psychiatres reconnaissent une autre origine à la dépression : la neurasthénie*, pathologie qui fait fureur dans les vingt dernières années du XIXe siècle et qui passionne les savants, mais aussi la presse et l'opinion. La neurasthénie est sans doute la première pathologie d'une nouvelle espèce, celle des « maladies à la mode », expliquée par des causes sociales : elle apparaît comme un épuisement nerveux dû à la vie moderne, à la fatigue, au surmenage.

Elle se reconnaît à un ensemble de troubles disparates : insomnie, manque d'appétit, maux de tête, douleurs névralgiques, manque d'intérêt pour le travail, hypocondrie... Le grand neurologue français Jules Déjérine disait, au début du siècle dernier, que c'était la maladie d'où pouvaient sortir toutes les maladies.

Pour Freud, la neurasthénie relève d'un genre de névroses qu'il a appelées « actuelles », pour les différencier des « psychonévroses de défense », qui résultent d'un refoulement dû à un conflit psychique inconscient remontant à la petite enfance. La névrose actuelle, elle, est liée au présent, notamment à l'insatisfaction sexuelle. En revanche, pour Pierre Janet, contemporain et grand rival de Freud, *« la plupart des névropathes sont des déprimés, des épuisés, ou ils l'ont été au début de leur maladie : leurs troubles mentaux tirent leur origine de cette dépression même »*. La dépression et l'épuisement sont pour lui à l'origine de troubles de la personnalité et de troubles de la volonté qu'il appelle « psychasthéniques ». Janet définit une maladie de l'insuffisance. Les malades se trouvent en proie à l'indécision et au doute, incapables d'agir.

Freud pense la névrose à partir du désir ; or le désir est conflit. Si c'est la conception freudienne de la névrose qui l'a emporté dans un premier temps, on peut dire que la dépression contemporaine est la revanche posthume de Janet sur Freud.

« La neurasthénie a finalement été incluse dans les états dépressifs. Pendant l'entre-deux-guerres, les psychiatres soulignent l'importance des troubles mentaux sans délire en médecine générale : des plaintes où l'obsession, la fatigue, le doute dominant, et que les médecins appellent «états dépressifs», «neurasthénie» si la fatigue résulte du surmenage, ou «dépression constitutionnelle» quand elle résulte d'obsessions.

La découverte des électrochocs, en 1938, constitue un tournant. Elle signerait les débuts de la dépression contemporaine, au sens où elle crée une niche de discussions qui vont se poursuivre avec l'invention des antidépresseurs à la fin des années 1950.

Mais les difficultés pratiques vont conduire à une révolution dans le raisonnement psychiatrique, révolution qui se déroule aux États-Unis entre la fin des années 1960 et 1980 et qui débouche sur la publication de la troisième version du *Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux*, plus connue sous le nom de DSM III.

Le raisonnement se modifie de la manière suivante : il n'est plus nécessaire d'aborder les conflits du patient pour décider de la stratégie thérapeutique et, particulièrement, de la prescription de médicaments. L'anxiété et la dépression, qui avaient jusqu'alors un statut de symptômes, sont désormais considérées comme des entités cliniques, donc comme la cible même de l'action thérapeutique. Le praticien doit moins se demander dans quelle mesure les symptômes sont produits par des conflits psychiques que choisir tel ou tel type d'antidépresseur pour tel ou tel sous-groupe de déprimés.

L'arrivée des antidépresseurs donne naissance à une nouvelle psychiatrie. Elle puise ses références dans l'épidémiologie, la psychologie quantitative, la psychopharmacologie et la biologie. C'est un tournant majeur non seulement dans la définition de la dépression, mais dans l'approche de la pathologie mentale en général. Les psychiatres américains élaborent des critères diagnostiques standardisés qui permettent d'éviter de s'appuyer sur le jugement du psychiatre : les symptômes sont objectivés dans des échelles.

Les psychiatres, en tout cas universitaires, abandonnent alors les anciennes catégories de psychose et de névrose, au profit de la notion de syndrome, c'est-à-dire d'un ensemble de symptômes.

Le sociologue fait remarquer aussi que la dépression devient un phénomène de société, et cela dès les années 1960.

On voit très nettement dans les magazines, surtout féminins, une nette progression du souci pour les problèmes psychologiques. Du côté des médecins généralistes, la découverte des antidépresseurs entraîne une attention nouvelle aux émotions, à la vie affective. Ils stimulent d'une certaine manière l'écoute du patient.

Au cours de cette décennie apparaissent une offre médicale et un langage permettant que se formule une demande de soins. Des magazines grand public et des ouvrages de psychologie populaire s'en font l'écho et contribuent à donner une place sociale à la vie intérieure.

Le langage des magazines est rassurant : dépression n'est pas folie ; elle n'est pas non plus paresse ou faiblesse. Les médias réduisent la honte ou la culpabilité que chacun pourrait éprouver à parler de ses problèmes personnels la dépression peut arriver aux mieux portants : ils leur donnent une légitimité sociale.

Dans la société actuelle où le nombre de patients dépressifs ne cesse de croître, Alain Ehneberg tente d'expliquer cette hausse : pour simplifier à l'extrême, on pourrait dire que la névrose au sens de Freud est une pathologie du désir, du conflit et de la culpabilité qui permettait de nommer certains problèmes suscités dans un mode de vie régi par la discipline, l'obéissance, l'interdit.

La dépression est une manière de nommer d'autres problèmes engendrés par une société où les idéaux sociaux sont l'accomplissement personnel, le droit de disposer de soi et de choisir son style de vie et l'initiative individuelle. Elle accompagne la montée de la référence à l'autonomie individuelle dans la vie sociale.

Pour le comprendre, il faut revenir à la mélancolie du XVI^e siècle : elle était la maladie de l'homme d'exception, de l'homme de génie, c'est-à-dire de celui dont la conscience de lui-même en tant qu'il n'est *que* lui-même, totalité autonome, est exacerbée.

Son hypothèse sociologique est que la dépression contemporaine allie la mélancolie de l'homme d'élite du XVI^e siècle et l'égalité démocratique, c'est-à-dire l'idée que n'importe qui peut devenir exceptionnel. Elle s'est positionnée comme la contrepartie de la démocratisation de l'exceptionnel dans une société où chacun est, du point de vue des valeurs, son propre souverain et se trouve par cela même moins confronté à la question de l'interdit qu'à celle de la possibilité illimitée.

La dépression est l'ombre de cette souveraineté. C'est une pathologie de la grandeur. Freud définissait d'ailleurs la mélancolie comme un « *délire de petitesse* ». C'est moins le désir qui est ici en jeu que la difficulté à agir : celle-ci devient un problème de masse quand l'autonomie implique justement la capacité à décider et à agir dans tous les domaines de la vie. De ce point de vue, la dépression correspond à un horizon d'attentes : elle donne une identification sociale à un problème flou. » (Alain Ehneberg,)¹⁵

Georges Minois conclut en disant que « Le XX^e siècle démocratise cette tristesse, non pas tant par ses horreurs que par les progrès de l'instruction et du niveau de vie. L'homme simple d'autrefois, absorbé par les problèmes élémentaires de survie, recevait des réponses à des questions qu'il ne se posait sans doute même pas. Il souffrait du mal-vivre, non pas du mal de vivre. Le mal-vivre s'est résorbé en Occident ; mais, avec l'amélioration de la qualité de vie, un nombre croissant de personnes ont remis en question la vie elle-même. Au mal-vivre a succédé le mal-être, et la mélancolie de l'élite a gagné toute la société. » (Georges Minois, 2003).¹

Prévalence / Epidémiologie

La dépression touche entre 15 à 20 % de la population générale sur la vie ; autrement dit, une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. C'est une pathologie transgénérationnelle⁵ qui touche deux fois plus les femmes que les hommes.⁴

Le baromètre santé 2017 est une étude de santé publique menée en France en 2017 sur un échantillon de 25 319 personnes âgées de 18 à 75 ans. Il s'agit de la seule étude répétée qui mesure l'Episode Dépressif Caractérisé (EDC) avec une méthodologie identique depuis 2005 ; aucune autre étude française ou européenne ne permet de conforter ces résultats. D'après cette étude, la prévalence de l'EDC au cours des douze derniers mois est estimée à 9.8%, c'est-à-dire qu'une personne sur dix âgée de 18 à 75 ans déclarait avoir vécu un EDC au cours des douze derniers mois.

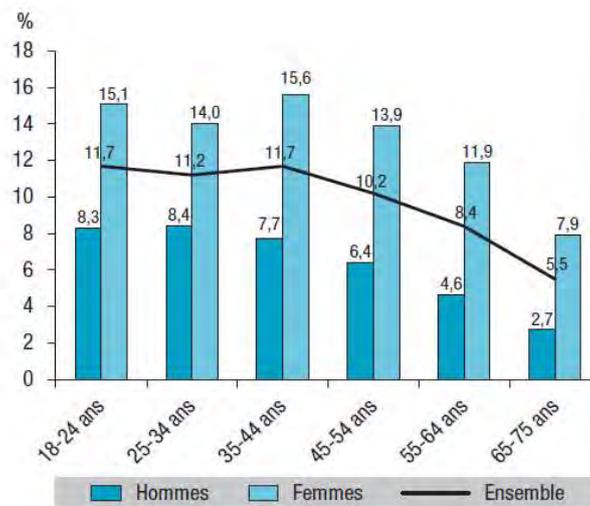


Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge, France métropolitaine, 2017²¹

On remarque que cette prévalence, tout sexe confondu, est la plus élevée entre 18 et 44 ans et diminue linéairement dès 45 ans. Cette moindre prévalence pourrait en partie résulter d'un déficit de diagnostic lié à notre outil de mesure, inadapté aux spécificités de la dépression chez le sujet âgé.

Après une stabilisation entre 2005 et 2010, la prévalence a nettement augmenté jusqu'en 2017.

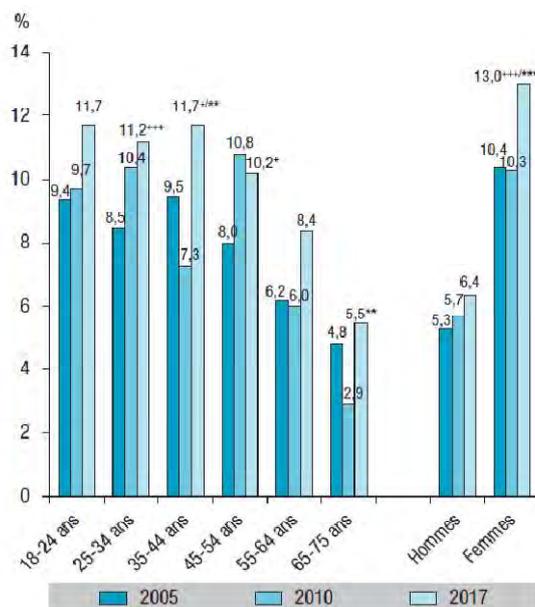


Figure 2: Evolution de la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé au cours de 12 derniers mois ; selon le sexe et la classe d'âge, chez les 18-75 ans, France métropolitaine, 2005-2017²¹

On note aussi que la prévalence est multipliée par deux chez les femmes (13.0%) par rapport aux hommes (6.4% ; $p < 0.001\%$). Cette différence est systématiquement retrouvée dans les études transversales conduites en métropole et dans toutes les études internationales sur la dépression.^{16,17,18,19} Bien que les mécanismes ne soient pas complètement élucidés, une des hypothèses explicative principale est la différenciation des rôles et positions sociales selon le sexe, impliquant des différences aussi bien en termes d'exposition au stress que de stratégies pour y faire face. Une autre hypothèse explicative repose sur le fait que les hommes seraient moins enclins à admettre une dépression en entretien et exprimeraient leur mal-être par le biais de troubles davantage extériorisés tels que les addictions ou les troubles de conduites.

Pour la première fois, une association entre la dépression et le revenu a été constatée dans le Baromètre santé 2017 : les femmes aux revenus les plus élevés avaient un risque diminué de 30% de présenter un EDC par rapport aux autres catégories de revenus. L'association entre statut socioéconomique et dépression a bien été mise en évidence dans une méta-analyse portant sur 56 études²⁰ : les individus avec un statut socio-économique défavorisé présenteraient un risque 1,8 fois plus important d'avoir une dépression que ceux d'un milieu socioéconomique élevé. Enfin, le chômage et l'inactivité ainsi que les événements de vie comme les ruptures affectives (divorce, veuvage) accroîtraient les risques de dépression.

Ce qu'il faut retenir de cette étude c'est que la dépression semble avoir progressé en France ces dernières années, en particulier sur certains segments de population tels que les femmes, les chômeurs, les étudiants, les faibles revenus et les moins de 45 ans. Par conséquent, la prévention et la prise en charge des états dépressifs, de par leurs impacts sanitaires, économiques et sociaux, doivent s'imposer comme des priorités de santé publique.²¹

Selon un communiqué de mars 2017, l'OMS décrit les troubles dépressifs comme le premier facteur de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial. A cette date, la dépression touche plus de 300 millions de personnes dans le monde, soit une augmentation de plus de 18% de 2005 à 2015.²² La dépression pouvant conduire au suicide, il faut savoir que chaque année, près de 800 000 personnes meurent en se suicidant.²³

Physiopathologie de la dépression

La dépression aurait comme étiologie une perturbation de l'homéostasie des amines biogènes tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ces neuromédiateurs régulent respectivement le sommeil, l'énergie et le plaisir. Une altération de la transmission de ces neuromédiateurs aura donc un impact direct sur ces différents comportements.

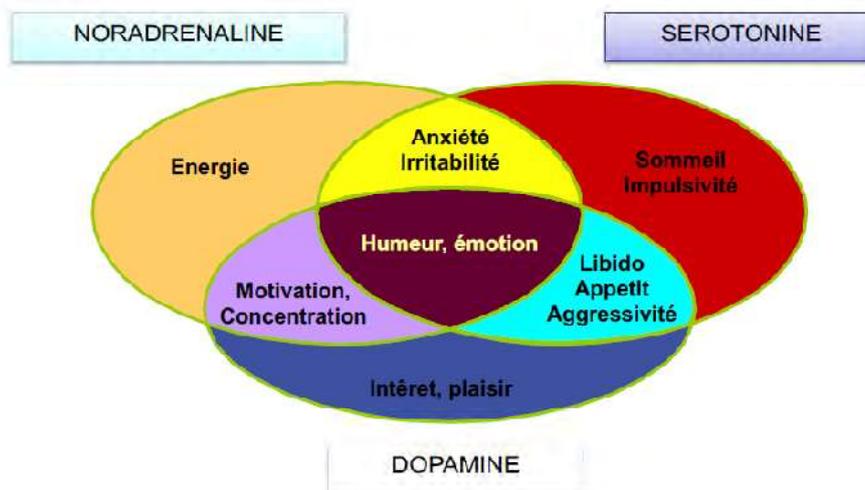


Figure 3 : Rôles des différents neuromédiateurs⁴

La majorité des traitements antidépresseurs actuels ciblent la transmission sérotoninergique. La sérotonine, via un réseau complexe, contrôle de nombreuses fonctions physiologiques de notre organisme. Anatomiquement, les noyaux ou corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont regroupés dans le tronc cérébral et forment les noyaux de Raphé. De ces noyaux partent de multiples projections qui innervent différents territoires du cerveau et vont jouer un rôle notamment sur nos humeurs et nos émotions. On retrouve parmi ces aires de projections : le cortex, l'hippocampe et l'amygdale.

Il n'existe à ce jour aucune preuve chez l'homme d'un déficit sérotoninergique dans la dépression majeure. Cette hypothèse est basée sur l'efficacité des traitements antidépresseurs sérotoninergiques qui améliorent l'humeur chez les patients ou encore sur des études précliniques utilisant des animaux sur lesquels il est possible de mettre en œuvre différentes explorations fonctionnelles neurobiologiques.⁴

Pharmacologie

Le schéma ci-dessous décrit la physiologie de la synapse sérotoninergique et les principales cibles pharmacologiques sur lesquelles il est possible d'agir pour moduler les taux extracellulaires de cette monoamine.

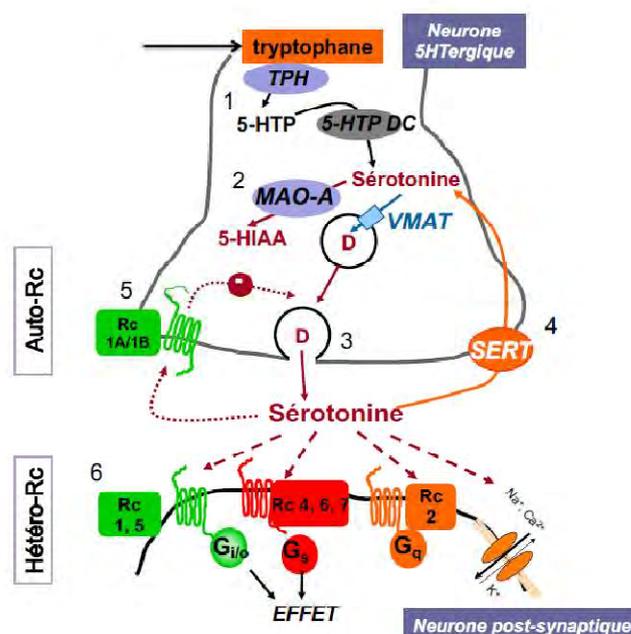


Figure 4 : Schéma des mécanismes d'actions d'une synapse sérotoninergique⁴

La sérotonine est synthétisée à partir d'un précurseur : le tryptophane. Celui-ci entre dans le neurone sérotoninergique via un transporteur pour être transformé en 5-hydroxytryptophane par une enzyme spécifique nommée la tryptophane hydroxylase ou TPH. Cette TPH existe sous deux différents sous-types (1 ou 2) distingués selon leur localisation ; la TPH1 permet la synthèse de sérotonine en périphérie, tandis que la TPH2 agit dans le cerveau. A partir du 5-hydroxytryptophane, une deuxième enzyme, la 5-hydroxytryptophane-décarboxylase, permettra de synthétiser la sérotonine.

La sérotonine ainsi formée peut pénétrer à l'intérieur de vésicules d'exocytose via des transporteurs particuliers appelés VMAT (Vesicular Monoamine Transporter).

Lorsqu'un train de potentiel d'action émanant des corps cellulaires sérotoninergiques arrive au niveau des terminaisons neuronales, la sérotonine contenue dans les vésicules d'exocytose peut alors être libérée dans la fente synaptique. Un acteur majeur dans l'homéostasie du système sérotoninergique est la monoamine oxydase de type A ou MAO-A, une enzyme mitochondriale assurant la dégradation de la sérotonine.

Une fois la sérotonine libérée, elle peut agir à différents niveaux :

- Elle peut se fixer sur des hétéro-récepteurs, c'est-à-dire des récepteurs à la sérotonine exprimés sur les neurones post-synaptiques ne synthétisant pas de la sérotonine.
- Elle peut se fixer sur des autorécepteurs, c'est-à-dire des récepteurs sérotoninergiques exprimés sur les neurones pré-synaptiques qui synthétisent de la sérotonine.
- Enfin, elle peut être recaptée dans les neurones sérotoninergiques pré-synaptiques via le transporteur SERT.

Il existe différents types d'hétéro-récepteurs dans le système sérotoninergique (donc en post-synaptique), à savoir :

- ⇒ Les récepteurs 5-HT₁ et 5 : ce sont des RCPG ou récepteurs couplés à une protéine G, dans ce cas, il s'agit de la protéine G_i qui va avoir une action post synaptique inhibitrice.
- ⇒ Les récepteurs 5-HT_{4,6} et 7 : ce sont aussi des RCPG, couplés à une protéine G_s cette fois, qui elle va avoir une action activatrice.

- ⇒ Les récepteurs 5-HT₂ : dernier type d'RCPG couplés à une protéine G_q, qui lui confère des propriétés activatrices.
- ⇒ Enfin, le récepteur 5-HT₃ a la particularité d'être un récepteur canal cible des Sétrons (traitements antiémétiques).

Les autorécepteurs 5-HT_{1A} et 1B (situés sur l'élément pré-synaptique) ont pour rôle de réguler le taux de sérotonine dans la fente synaptique par leur action inhibitrice via la protéine G_i. On les distingue par leur localisation : le récepteur 5-HT_{1A} est localisé au niveau du corps cellulaire, dans les noyaux du Raphé ; alors que le 5-HT_{1B} se situe au niveau de la terminaison neuronale, il s'agit d'un autorécepteur inhibiteur terminal.⁴

II. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Généralités sur les antidépresseurs

a/ Les classifications des antidépresseurs

Les antidépresseurs sont classés selon leur mécanisme d'action pharmacologique respectif : blocage du transporteur, inhibition des enzymes de dégradation, stimulation des enzymes de synthèse, ou encore activation/inhibition de récepteurs. Cette classification évolue en permanence au gré des avancées des connaissances en neuropsychopharmacologie. En particulier les différents antidépresseurs peuvent aussi être classés en fonction des systèmes de neurotransmetteurs qu'ils ciblent.⁴

b/ Les études chez l'animal

Dans le domaine de la recherche, différents tests comportementaux sont utilisés afin de mettre en évidence les propriétés de type « antidépresseurs » de certains psychotropes chez l'animal. Par exemple, la résignation qui est un des symptômes très présent chez les personnes déprimées peut être appréhendée chez la souris. Pour cela, deux tests sont disponibles et sont couramment utilisés pour faire un « screening » sur cet état de résignation.

Tout d'abord le test de nage forcée (ou FST pour « ForcedSwim Test » consiste à faire nager une souris pendant six minutes dans un bécher).⁴

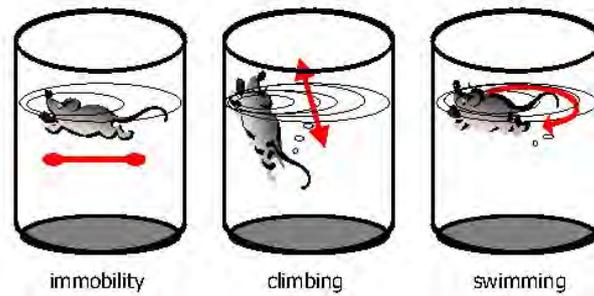


Figure 5 : Comportements caractéristiques dans le test de nage forcée²⁴

Lors de ce test, la souris dite « contrôle » présente une réaction qui se caractérise par une nage intense et un comportement d'escalade de la paroi, puis elle se résigne. De manière intéressante, dans ce test les antidépresseurs augmentent le temps de nage de la souris. Comme le montre cette étude de Yankelevitch-Yahav et collaborateurs, le traitement via l'escitalopram (ou à moindre mesure, via un traitement de phytothérapie) réduit le comportement dépressif dans le test de nage forcée. (Yankelevitch-Yahav, 2015).²⁵

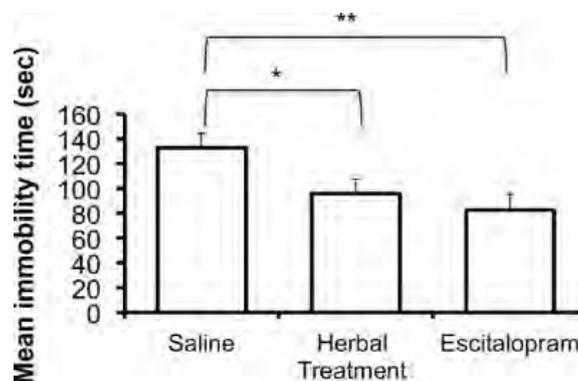


Figure 6: Résultats représentatifs des effets d'un traitement de phytothérapie et de l'escitalopram (3 semaines) sur le temps d'immobilité dans le FST²⁵

Le test de suspension caudale (ou TST pour « Tail Suspension Test ») mesure le même symptôme. Il consiste à suspendre une souris par la queue et mesurer le temps pendant lequel elle se débat ou reste immobile⁴, comme le montre la figure suivante issue de l'étude de Zdravic réalisée en 2018.²⁶

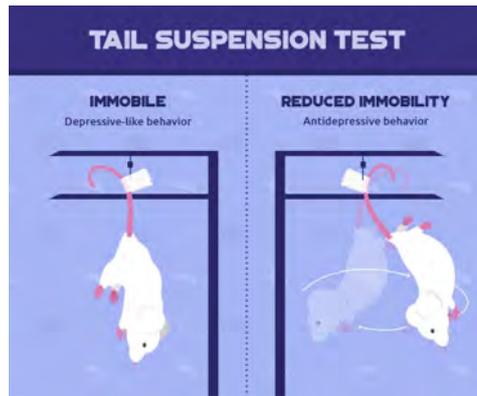


Figure 7 : Comportements caractéristiques dans le test de suspension caudale²⁶

Comme précédemment, la souris sous antidépresseur présente un temps d’immobilité réduit. Plusieurs mouvements sont observables lors de ce test.²⁶

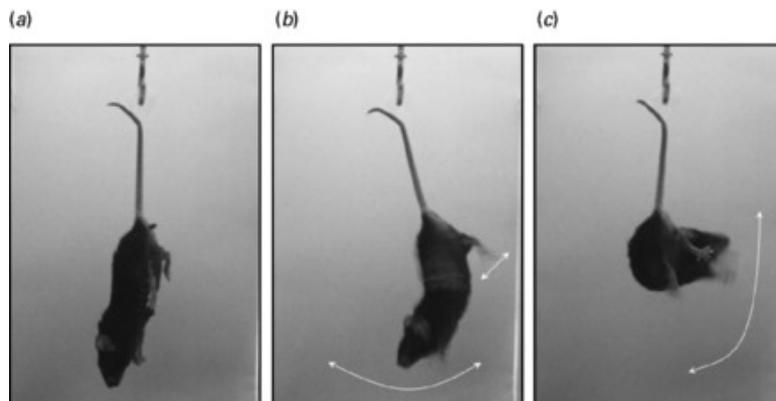


Figure 8 : Photographies illustrant les comportements notés dans le test de suspension de queue © CINP 2012²⁷

La photo (a) représente l’immobilité : la souris pend sans se livrer à aucune activité. La photo (b) montre une souris qui se balance – en gardant son corps droit, la souris déplace continuellement ses pattes dans une position verticale et/ou déplace son corps d’un côté à l’autre. La photo (c) montre un souris qui se courbe – la souris effectue des mouvements de torsion actifs.²⁷

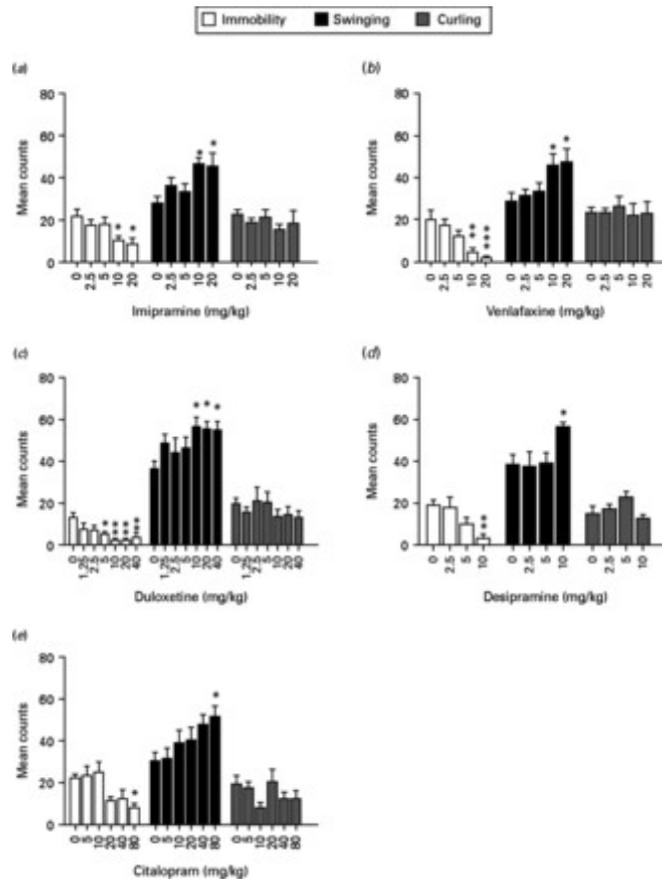


Figure 9 : Effets de (a) l'imipramine (2,5 à 20 mg/kg i.p.), (b) la venlafaxine (2,5 à 20 mg/kg i.p.), (c) la duloxétine (1,25 à 40 mg/kg i.p.), (d) la desipramine (2,5 à 10 mg/kg i.p.) et (e) le citalopram (5 à 80 mg/kg i.p.) sur l'immobilité et les comportements actifs dans l'essai de suspension caudale. © CINP 2012²⁷

Tous les antidépresseurs administrés dans l'étude ci-dessus ont provoqué des changements de comportement similaires dans le TCT, réduisant l'immobilité, engendrant une augmentation du balancement (ou swinging), n'exerçant aucun effet sur le comportement d'enroulement (curling).²⁷

Ces deux tests qui étudient la résignation sont des tests référencés pour l'obtention d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), afin de comparer la puissance et l'efficacité de nouvelles molécules vis-à-vis de celles déjà commercialisées.⁴

Il existe également des tests qui permettent de mesurer d'autres symptômes de la dépression. Il est ainsi possible de mesurer l'incurie chez l'animal.

L'incurie correspond au fait de moins prendre soin de soi. Pour cela, une solution « collante » de type agarose est déposée sur le pelage de la souris et le temps de toilettage est mesuré. Contrairement aux souris contrôles, les souris traitées avec des antidépresseurs ont une activité de toilettage intense.⁴

Ainsi, ces tests sont des exemples de procédures pouvant être mises en œuvre afin d'évaluer les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs chez le rongeur et d'anticiper leur efficacité éventuelle chez l'Homme.⁴

c/ Les indications des antidépresseurs chez les patients dépressifs

Les antidépresseurs vont avoir plusieurs indications :

- Les épisodes dépressifs majeurs et en prévention de potentielles récives
- Les troubles anxieux qui regroupent plusieurs pathologies :
 - Les Troubles Anxiété Généralisée (TAG)
 - Les attaques de panique
 - Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) qui sont essentiellement liés à de l'anxiété, que l'on retrouve également lors d'une dépression majeure.
 - Les phobies sociales
 - La boulimie
 - Les stress post-traumatique
- L'akinésie chez les patients parkinsoniens
- L'énurésie nocturne (liée à une diminution de contraction de la vessie)

- Les migraines : l'augmentation de sérotonine permet d'avoir un effet antimigraineux ; on peut retrouver cette indication chez des patients atteints d'une tumeur au cerveau par exemple et contractant de fortes migraines.
- Les états dépressifs chez les patients schizophrènes (auquel cas ils sont associés à des antipsychotiques)
- Les douleurs neuropathiques : cela peut-être des neuropathies diabétiques, ou encore des neuropathies liées à des traitements anticancéreux (exemple : l'oxaliplatine) ; dans lesquelles le système nerveux périphérique est en partie lésé.^{4,28}

d/ Les critères de choix d'un antidépresseur

La dépression majeure est une pathologie particulière puisqu'elle regroupe un ensemble de symptômes qui peuvent varier d'un patient à l'autre. L'objectif thérapeutique sera donc de choisir l'antidépresseur adéquat selon différents facteurs :

- L'aspect clinique, c'est-à-dire en fonction de la nature des symptômes du patient. Il est important d'être attentif à ce que le patient décrit et de réaliser un diagnostic afin d'évaluer la sévérité de la dépression pour orienter le choix du médecin. Il convient également de déceler le caractère inhibé ou anxieux du patient, qui est souvent retrouvé chez les patients dépressifs. Le médecin pourra ensuite choisir un antidépresseur dont les caractéristiques jouent sur une diminution de l'anxiété, voire ajouter des anxiolytiques au traitement antidépresseur.
- Les effets indésirables potentiels et la tolérance aux médicaments. Par exemple, les ISRS peuvent diminuer la libido des patients ce qui peut avoir un impact négatif sur l'observance et engendrer une inefficacité de la prise en charge. Il paraît donc pertinent de s'adapter en changeant de classe médicamenteuse et s'orienter vers des agents pharmacologiques ayant une action stimulatrice sur le système dopaminergique car l'augmentation de ce neurotransmetteur permettra d'avoir un effet bénéfique sur la libido. Toutefois, le circuit de la récompense activé par la transmission dopaminergique peut constituer un obstacle en raison d'un risque de dépendance.

Ainsi, il s'agira d'évaluer la balance bénéfices/risques et contrôler que le patient tolère bien le traitement sans effets indésirables majeurs et/ou contraignants, pour faire le meilleur choix en termes d'efficacité de prise en charge.

Note Bene : La tolérance est à distinguer de l'accoutumance qui se définit par le fait de s'habituer à un traitement et d'avoir une perte d'efficacité avec le temps.

- Le risque de surdosage : les antidépresseurs ciblent le système sérotoninergique il faut donc être vigilant surtout lorsqu'on associe deux molécules pour augmenter l'efficacité du traitement car une augmentation du taux de sérotonine dans le cerveau augmente le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (tremblements, des vertiges, des pertes de connaissance et peut même conduire à la mort du patient).
- Les traitements antérieurs, s'il y en a eu. Un traitement efficace et adapté ne nécessite, à priori, pas de changement de classe médicamenteuse. Mais il arrive régulièrement que des patients rechutent après l'arrêt d'un traitement, indépendamment de la durée de celui-ci. Lors des consultations suite à une rechute, l'historique du patient est donc indispensable.⁴

e/ Les effets indésirables des antidépresseurs

On distingue les effets paradoxaux des effets dits rebonds à l'arrêt du traitement. Les réactions paradoxales sont les suivantes :

- Une aggravation de l'état dépressif pendant les deux premières semaines, cet effet indésirable est dû au rétrocontrôle négatif induit par l'autorécepteur présent dans la synapse sérotoninergique,
- Un risque suicidaire majoré, c'est l'effet qui découle du précédent,
- De l'anxiété,
- Des hallucinations, des délires ; retrouvées essentiellement chez des profils de patients psychotiques,

- Des accès maniaques chez des patients bipolaires,

Si l'on décrit les effets rebonds dus à l'interruption médicamenteuse, on peut citer l'irritabilité, l'anxiété, les vertiges, les nausées, les troubles du sommeil et les frissons.⁴

f/ Les précautions d'emploi

En connaissant la durée du délai d'action des antidépresseurs, il est nécessaire de mettre en place une surveillance renforcée lors de l'introduction d'un antidépresseur afin de pouvoir détecter tout comportement à risque chez le patient voire des tendances suicidaires.

A cause des effets rebonds pouvant apparaître à l'arrêt d'un traitement, surtout si celui-ci est brutal, il est primordial de programmer un arrêt progressif en diminuant les doses chaque semaine ou chaque mois sur une période définie par le médecin.

La plupart des antidépresseurs ayant une action sédatrice, il faut alerter les patients quant à la prudence à avoir en cas de conduite de véhicules.

Enfin, il faut éviter les traitements chez la femme enceinte et allaitante car les antidépresseurs passent à travers la barrière foeto-placentaire et même dans le lait maternel, ce qui constitue un risque pour le fœtus puis le bébé. Par exemple, la clomipramine aura une concentration supérieure dans le lait que dans le sang.⁴

g/ Les règles de prescription

Toute prescription d'antidépresseurs doit être justifiée par un diagnostic qui confirme un épisode dépressif. Il faut faire le distinguo avec un épisode de dépression sévère passagère liée à un évènement traumatisant qui ne nécessite pas de traitement médicamenteux à priori.

Il est important de prendre en compte, dans la prise en charge médicamenteuse, le délai d'action des antidépresseurs.

Si l'on sent que la patient est trop fragile et qu'on ne peut pas se permettre d'attendre plusieurs semaines avant l'apparition des premiers effets cliniques, alors il faudra se diriger vers les traitements les plus efficaces mais qui sont aussi ceux avec le plus d'effets indésirables : il s'agit encore une fois d'évaluer la balance bénéfices-risques.

Egalement, il faut ajouter à l'équation les effets indésirables éventuels, afin ne pas interrompre le traitement trop précocement ; il doit être maintenu pour une durée suffisamment longue pour avoir un effet clinique durable. De plus, les effets indésirables apparaissent plus tôt que les effets cliniques recherchés, parfois en quelques heures seulement. Il faut donc prévenir le patient de ces désavantages mais argumenter notre choix thérapeutique pour établir une relation de confiance et optimiser l'observance.

Si le patient est anxieux, on va orienter notre choix d'antidépresseur dans le but de diminuer cette anxiété ; voire d'associer des anxiolytiques pour une amélioration optimale et globale de l'humeur du patient. En effet, l'anxiété est étroitement liée à la dépression dans la majorité des cas, et peut empêcher la rémission des symptômes dépressifs si elle n'est pas traitée.

De manière générale, le primo-traitement est une monothérapie, les rares cas de bithérapies introduites d'emblée concernent des syndromes dépressifs très sévères pour lesquels elles sont jugées nécessaires.

Enfin, si on remarque une amélioration du côté du patient, il faudra diminuer progressivement les doses de l'antidépresseur pour éviter tout effet rebond qui serait contre-productif et non souhaitable pour le patient.⁴

Pharmacologie

Avec les connaissances pharmacologiques citées précédemment, on sait que l'objectif des molécules thérapeutiques sera d'augmenter le taux de sérotonine dans la fente synaptique.

Pour cela, plusieurs voies sont envisagées avec plus ou moins d'efficacité clinique :

- Bloquer la recapture de la sérotonine en inhibant le transporteur SERT de la sérotonine.
- Bloquer la dégradation de la sérotonine en inhibant la Monoamine Oxydase de type A (MAO-A).
- Stimuler la libération en bloquant les autorécepteurs pré-synaptiques 5-HT_{1A} et/ou 1B.
- Stimuler la synthèse en apportant le précurseur de la sérotonine, à savoir le tryptophane. Néanmoins, il faut noter que l'enzyme qui sert à synthétiser la sérotonine n'est pas saturée en conditions physiologiques ; l'ajout de tryptophane augmentera un peu la quantité de sérotonine in fine, mais 90% du tryptophane apporté sera utilisé pour la synthèse protéique au profit de celle de la sérotonine.
- Stimuler les récepteurs post-synaptiques. La difficulté de cette stratégie repose sur l'existence d'un grand nombre de récepteurs sérotoninergiques dont on ne connaît pas encore le sous-type qui porterait l'effet antidépresseur.

En réalité, l'approche la plus utilisée aujourd'hui repose sur le blocage du transporteur avec les inhibiteurs du SERT. On distingue différentes classes de médicaments présentant ce mécanisme d'action : les antidépresseurs tricycliques (les plus anciens), les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), les inhibiteurs mixtes dont les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline (IRSNA) et les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine (IRSND).

La seconde approche concerne les molécules qui inhibent la MAO. Il s'agit des Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (ou IMAO). On peut répertorier deux catégories d'IMAO en fonction de leur sélectivité : les IMAO non sélectifs qui inhibent la MAO-A et B, et les IMAO-A.

Enfin, la dernière stratégie utilisée repose sur l'utilisation d'un antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A} (présentant également des propriétés bêtabloquantes) : le pindolol. Celui-ci est inefficace s'il est utilisé seul, mais présente une action synergique lorsqu'il est associé à un ISRS. En effet, le blocage du transporteur SERT augmente la quantité de sérotonine dans la fente synaptique de manière modérée en raison de la présence de l'autorécepteur qui assure un rétrocontrôle inhibiteur.

L'utilisation d'un antagoniste de cet autorécepteur va permettre de potentialiser l'effet des ISRS sur le taux de sérotonine disponible et de raccourcir le délai d'action de ces derniers.⁴

Les classes d'antidépresseurs

Historiquement, il faut attendre la fin des années 60 pour que les premiers antidépresseurs arrivent sur le marché du médicament. Avant ça, on utilisait des électrochocs dont le but était de stimuler la libération de neuromédiateurs en plaçant des électrodes au-dessus du crâne des patients anesthésiés au préalable. L'inconvénient de cette méthode est le manque de spécificité puisque tous les neuromédiateurs sont concernés, mais elle est toujours utilisée aujourd'hui, notamment pour les patients résistants aux autres thérapeutiques.⁴

C'est donc en 1957 que les premiers antidépresseurs ont été découverts, il s'agit d'antidépresseurs appelés tricycliques de par leur structure comprenant trois cycles car ils sont dérivés de l'imipramine.

Les imipraminiques sont suivis par l'arrivée des Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase irréversibles et non sélectifs en 1962²⁹; cependant ces deux classes d'antidépresseurs présentent des effets indésirables multiples et notamment une cardiotoxicité. De nouvelles molécules avec une efficacité thérapeutique similaire et moins d'effets indésirables ont été cherchées.^{4,29}

Ainsi, des médicaments dont la structure s'apparente aux tricycliques ont été développés, ce sont des antidépresseurs dits non imipraminiques et non Imao (par exemple : la Mirtazapine ou la Miansérine) que l'on classe souvent dans la catégorie « divers » ou « autres » en raison d'un mécanisme d'action partiellement connu.

En 1987, on assiste au développement d'une toute nouvelle classe d'antidépresseurs dits sérotoninergiques, ce sont les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS).²⁹ Leur efficacité serait moins bonne que les tricycliques, mais ils n'engendrent aucune toxicité cardiaques et moins d'effets indésirables liés à une meilleure sélectivité.

Toutefois, les ISRS présentent des limites telles qu'un fort pourcentage de patients résistants au traitement, des rechutes et surtout un délai d'action trop long qui augmente le risque de suicide entre le début du traitement et l'apparition des premiers signes thérapeutiques (environ 4 à 6 semaines).

La recherche a donc développé de nouvelles molécules qui bloquent à la fois le transporteur de la sérotonine et celui de la noradrénaline, tout en évitant les effets indésirables dus aux récepteur muscarinique (M1), alpha et histaminique (H1).⁴ En 1997, sont apparus sur le marché les Inhibiteurs mixte de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ou IRSNa).²⁹

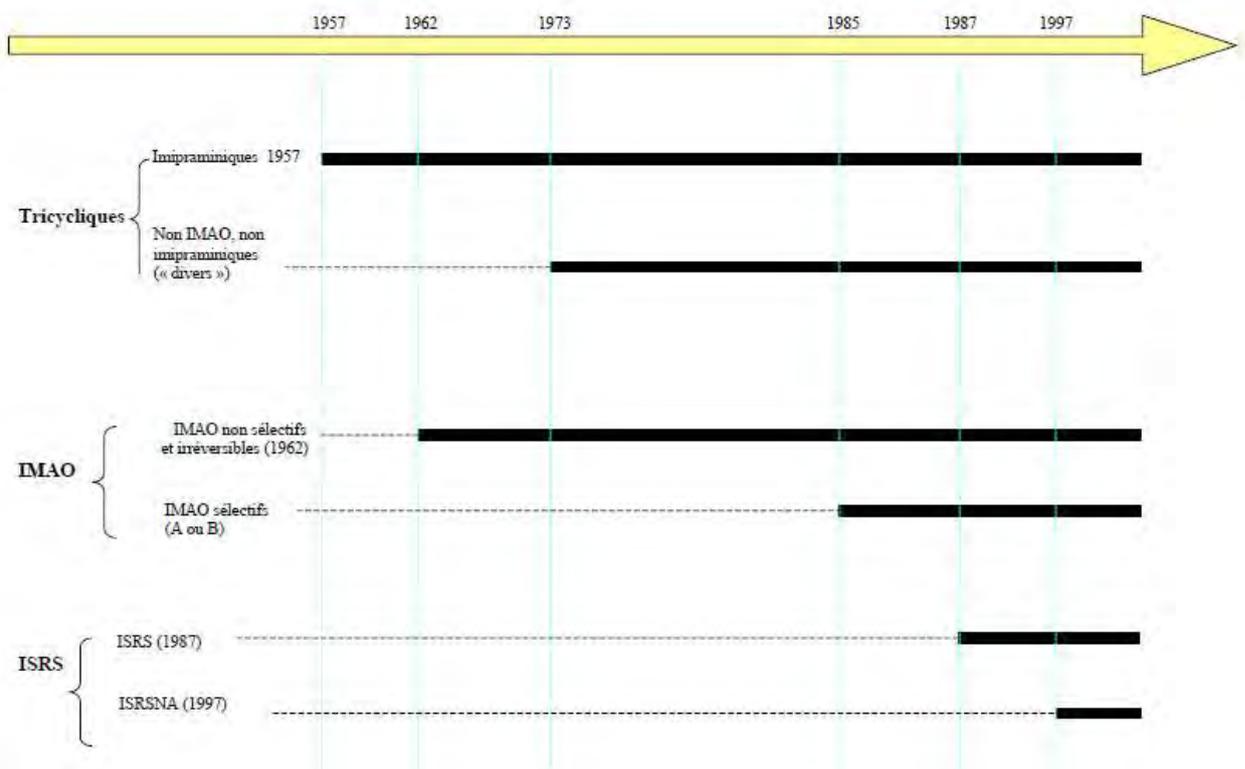
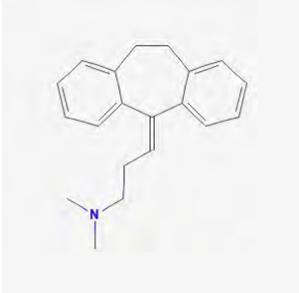
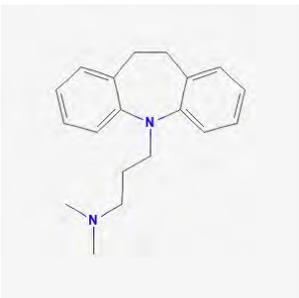
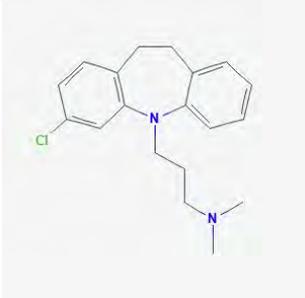
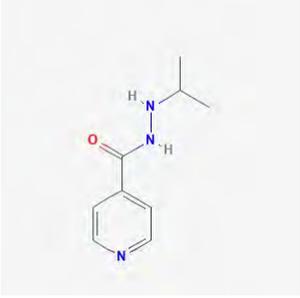
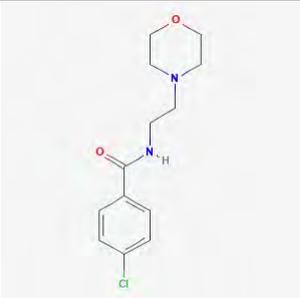
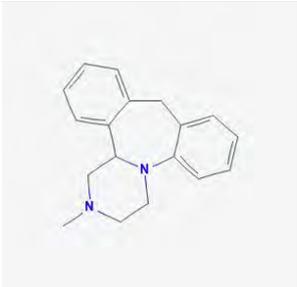
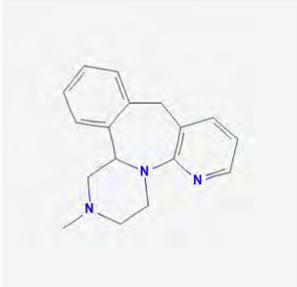


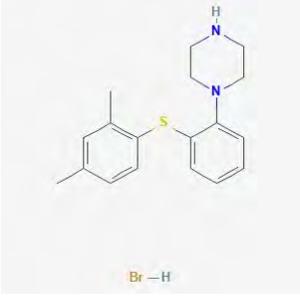
Figure 10 : Ordre chronologique d'apparition des familles d'antidépresseurs²⁹

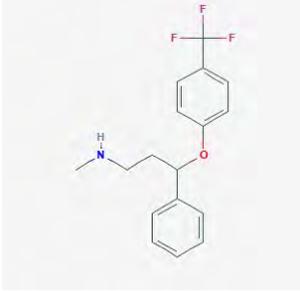
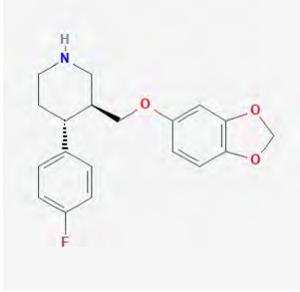
Voici un tableau récapitulatif des structures chimiques des principales molécules de chaque classe d'antidépresseurs.

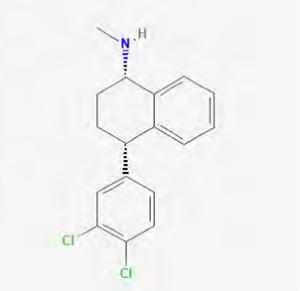
Classe d'antidépresseurs : Tricycliques	Structure chimique
Amitriptyline ³⁰	 <p>The chemical structure of Amitriptyline is a tricyclic antidepressant. It features a central seven-membered ring fused to two benzene rings. A dimethylaminoethyl side chain is attached to the central ring via a double bond.</p> <chem>CN(C)CC=C1C=CC2=CC=CC=C12</chem>
Imipramine ³¹	 <p>The chemical structure of Imipramine is a tricyclic antidepressant. It features a central seven-membered ring fused to two benzene rings. A dimethylaminoethyl side chain is attached to the central ring via a single bond.</p> <chem>CN(C)CCN1C=CC2=CC=CC=C12</chem>
Clomipramine ³²	 <p>The chemical structure of Clomipramine is a tricyclic antidepressant. It features a central seven-membered ring fused to two benzene rings. A dimethylaminoethyl side chain is attached to the central ring via a single bond. One of the benzene rings has a chlorine atom at the 8-position.</p> <chem>CN(C)CCN1C=CC2=CC=C(Cl)C=C12</chem>

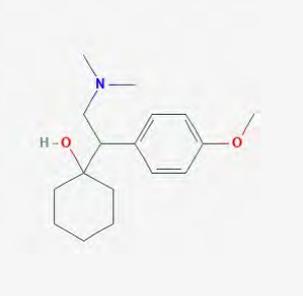
Classe d'antidépresseurs : IMAO	Structure chimique
Iproniazide ³³	
Moclobémide ³⁴	

Classe d'antidépresseurs : autres antidépresseurs	Structure chimique
Miansérine ³⁵	
Mirtazapine ³⁶	

<p>Vortioxétine³⁷</p>	
<p>Agomélatine³⁸</p>	

Classe d'antidépresseurs : ISRS	Structure chimique
<p>Fluoxétine³⁹</p>	
<p>Paroxétine⁴⁰</p>	

Citalopram ⁴¹	
Escitalopram ⁴²	
Sertraline ⁴³	

Classe d'antidépresseurs : IRSNA	Structure chimique
Venlafaxine ⁴⁴	

Duloxétine ⁴⁵	
--------------------------	--

Tableau 1 : Structure chimique des principales molécules de chaque famille d'antidépresseurs

a/ Les antidépresseurs tricycliques

Il faut attendre 1957 pour connaître un tournant de la médecine neuropsychiatrique avec l'arrivée d'un traitement pharmacologique dans l'éventail thérapeutique de la dépression.²⁹ Il existe différents type de tricycliques en fonction de leur activité, certains sont sédatifs et anxiolytiques, tandis que d'autres vont avoir un effet moins important sur ces symptômes ; on parle d'activité intermédiaire.

Voici des exemples de tricycliques intermédiaires dont la prise peut se faire avant 17h :

- AFRANIL® (Clomipramine)
- PROTHIADEN® (Dosulépine)
- TOFRANIL® (Imipramine)

Voici la liste des imipraminiques sédatifs et anxiolytiques dont la prise se fait le soir :

- LAROXYL® (Amitriptyline) : il peut être utilisé pour soulager les douleurs neuropathiques.
- ELAVIL® (Amitriptyline)
- QUITAXON® (Doxépine)
- DEFANYL® (Amoxapine)
- SURMONTIL® (Trimipramine) : c'est l'antidépresseur tricyclique le plus sédatif.

- LUDIOMIL® (Maprotiline) : il s'agit d'un antidépresseur tétracyclique mais son activité est comparable aux antidépresseurs tricycliques sédatifs de type amytriptiline.

Les imipraminiques sont contestés puisqu'ils entraînent de nombreux effets indésirables liés à leur manque de sélectivité qui sont dose-dépendants. Il y aura des effets indésirables centraux :

- Des effets histaminiques dus à l'inhibition du récepteur H1 au niveau du système nerveux central : essentiellement la somnolence.
- Des tremblements.
- Une baisse du seuil épiléptogène.

Il va y avoir aussi des effets indésirables périphériques :

- Des effets anti cholinergiques muscariniques M1 : sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, mydriase...
- Des effets anti-adrénergiques α_1 : la diminution de transmission de noradrénaline va avoir une action périphérique au niveau du cœur, des vaisseaux et du cerveau, ce qui entraînera une hypotension orthostatique et des vertiges. Les arythmies et les troubles de conduction avec risque de mort subite sont liés au surdosage et représentent le risque majeur des antidépresseurs imipraminiques, notamment sur des terrains prédisposés.

Enfin, il est possible de constater d'autres effets indésirables tels que des troubles d'ordre sexuel (une baisse de libido et des troubles de l'érection), une prise de poids ou encore des réactions allergiques.

Les imipraminiques peuvent avoir des interactions médicamenteuses avec des neuroleptiques, ce qui peut engendrer des effets indésirables plus importants ou même annuler l'effet thérapeutique.⁴ Par exemple le Laroxyl couplé au Largatil (neuroleptique typique) abaisse le seuil épiléptogène, majore la dépression centrale et génère des effets indésirables atropiniques.⁴⁶

Concernant les contre-indications des imipraminiques, ils sont contre-indiqués en cas d'épilepsie car ils diminuent le seuil épiléptogène. Ils sont contre-indiqués chez les personnes âgées à cause de l'hypotension générée qui peut entraîner des chutes, et parce qu'ils altèrent la fonction rénale et la fonction hépatique ; la dose sera d'ailleurs diminuée de 50% chez un sujet âgé. Enfin, les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués en cas de risque suicidaire majeur (ce dernier n'a jamais été démontré mais il y a un lien de cause à effet qui suggérerait que les antidépresseurs poussent à l'acte).

Suite à une réticence vis-à-vis des antidépresseurs tricycliques, des recherches pharmacologiques ont suivi afin de trouver des molécules plus efficaces et moins toxiques ; il fallait donc cibler la sérotonine et abandonner le versant noradrénergique, responsable d'une toxicité cardiaque, des précédentes molécules. Ces recherches ont abouti à la naissance des ISRS ou Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.⁴

b/ Les ISRS

Ce sont les antidépresseurs dits sérotoninergiques « purs » ou de deuxième génération puisqu'ils arrivent à la fin des années 80. Il existe 6 molécules dans cette catégorie :

- Le PROZAC® (Fluoxétine) : c'est le premier ISRS à être commercialisé.
- Le DEROXAT® (Paroxétine)
- Le SEROPRAM® (Citalopram)
- Le SEROPLEX® (Escitalopram)*
- Le FLOXYFRAL® (Fluvoxamine)
- La ZOLOFT® (Sertraline)

*l'Escitalopram est l'énantiomère S du Citalopram qui lui est le mélange racémique, c'est-à-dire le mélange des deux énantiomères R et S.

Il a été démontré que l'énantiomère R a une action antagoniste sur l'énantiomère S, donc le mélange racémique a une bonne efficacité mais la forme S est plus efficace donc la dose nécessaire est diminuée par deux : on passera de 20 mg/jour à 10 mg/jour.

Parmi les antidépresseurs, certains vont être décrits comme puissants et d'autres comme sélectifs. La puissance correspond à la dose permettant d'inhiber 50% de l'effet pharmacologique (par exemple la capacité à bloquer le transporteur SERT). L'ISRS le plus puissant est la Paroxétine.

La sélectivité correspond au fait de cibler un transporteur monoaminergique. Pour définir cette sélectivité on mesure le ratio d'affinité (K_i ou K_d) de la molécule vis-à-vis des différents transporteurs monoaminergiques comme par exemple K_dNET/K_dSERT ou K_dDAT/K_dSERT . Ainsi, plus le ratio sera important et plus la molécule sera sélective. L'Escitalopram est le plus sélectif, suivi du Citalopram.

Les ISRS, grâce à leur plus grande sélectivité, n'ont plus d'activité cholinergique ni de toxicité cardiaque, mais ils peuvent néanmoins présenter certaines limites : une résistance au traitement, des rechutes de certains patients et un délai d'action de plusieurs semaines qui fait croître le risque de suicide.

Il faut savoir que 30% des patients ne répond pas à cette classe d'antidépresseurs. Face à ce phénomène de « non réponse », il est nécessaire de changer de classe thérapeutique. Un patient qui ne répond pas à deux classes thérapeutiques différentes sera qualifié de résistant. Une autre limite thérapeutique des ISRS est leur long délai d'action dont les mécanismes neurobiologiques sont bien connus.

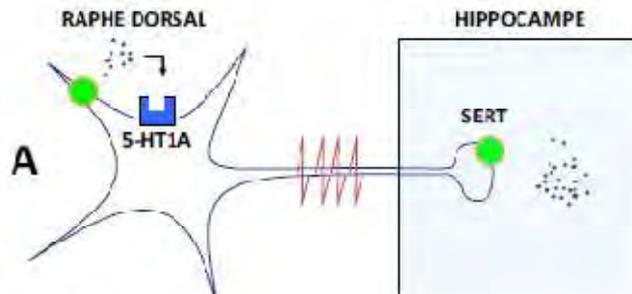


Figure 11: Mécanisme responsable du long délai d'action des ISRS.⁴

Le transporteur SERT est localisé sur la terminaison nerveuse et également sur des collatérales (soit un axone du neurone qui repart vers le raphé). En effet, si on se concentre sur le fonctionnement des neurones sérotoninergiques, on sait qu'il y a des autorécepteurs au niveau des corps cellulaires : le récepteur 5-HT_{1A} ou autorécepteur somato-dendritique (voir figure 11). On trouve également des autorécepteurs 5-HT_{1B/1D} au niveau de la terminaison. Ces autorécepteurs exercent un frein inhibiteur sur la libération de sérotonine, ces derniers sont également présents en post-synaptique.

D'un point de vue mécanistique, l'ISRS bloque les transporteurs SERT situés à la fois sur la terminaison et le corps cellulaire. Cela va entraîner une accumulation de sérotonine autour des corps cellulaires et cet excès va favoriser l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} (RCPG couplé à Gi) et ainsi activer un rétrocontrôle inhibiteur. In fine, la sérotonine n'augmente pas suffisamment au niveau des terminaisons pour entraîner un effet antidépresseur.

Ainsi, en début de traitement par un antidépresseur, on aura un effet opposé à celui souhaité et il faudra attendre 3 à 6 semaines pour que la sérotonine endogène désensibilise les autorécepteurs. Ce n'est qu'à partir de ce délai que la sérotonine s'accumule de manière optimale au niveau terminal et induit un effet antidépresseur.

Ce frein biologique exercé par les autorécepteurs 5-HT_{1A} peut être évité par une stratégie de potentialisation en combinant un ISRS et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} comme le Pindolol. L'antagoniste va mimer une perte fonctionnelle de l'autorécepteur (désensibilisation) et cette stratégie permet de raccourcir le délai d'action des ISRS de une à deux semaines.

Néanmoins, les antidépresseurs sérotoninergiques sélectifs vont présenter des effets indésirables multiples et dose-dépendants. On constate par exemple des effets centraux : de l'anxiété, de la nervosité, des confusions, des troubles du sommeil et de l'agitation. Mais aussi des effets périphériques, surtout digestifs, comme les nausées, vomissements, douleurs abdominales, une diarrhée ou de la constipation et des pertes d'appétit.

A cause des limites connues des ISRS, les pharmacologues ont recherché à nouveau des molécules mixtes qui vont bloquer la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tout en éliminant la survenue d'effets indésirables dus aux récepteurs H₁, alpha et M₁.⁴

c/ Les IRSNA ou Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

Ce sont des inhibiteurs mixtes, il en existe trois :

- L'EFFEXOR® (Venlafaxine) : le chef de file
- L' IXEL® (Milnacipran) : commercialisé par Pierre Fabre mais sans aucun succès en France, ils tentent donc de s'expatrier en Asie en avançant l'argument selon lequel les asiatiques auraient un polymorphisme du transporteur de la noradrénaline plus adapté au milnacipran qu'aux autres molécules de cette classe thérapeutique.
- Le CYMBALTA® (Duloxétine) : il est souvent utilisé dans le cadre de douleurs neuropathiques.

Ces antidépresseurs mixtes présentent le même délai d'action que les ISRS pour les mêmes raisons évoquées ci-dessus pour les ISRS.⁴

d/ Les IMAO ou Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase

Les Mono-Amine Oxydases sont des enzymes responsables de la dégradation des groupements amines. La MAO-A dégrade la sérotonine et la noradrénaline, la MAO-B va dégrader la dopamine. Ainsi, en inhibant leur action, on augmente la quantité d'amines biogènes disponible.

On distingue deux catégories d'IMAO, il y a les IMAO sélectif de type A comme la Moclamine® (moclobémide), et les IMAO non sélectifs qui inhibent la MAO-A et la MAO-B, c'est le cas du Marsilid® (iproniazide). Le thérapeute va choisir la molécule adaptée en fonction des symptômes du patient, par exemple si un patient a des problèmes de libido (pouvant être lié à une diminution de dopamine), choisir un IMAO non sélectif va permettre d'augmenter le taux de dopamine et pallier à une baisse de libido tout en soignant la dépression.

Il faut être vigilant avec cette catégorie de molécules car il existe un effet indésirable appelé l' « effet fromage ».

Pour comprendre ce phénomène, il faut se pencher sur le devenir de la tyramine dans notre organisme et les effets qui en découlent. La tyramine est un acide aminé que l'on retrouve dans l'alimentation notamment le fromage, le vin rouge, la viande, le chocolat, la bière, certains fruits et légumes etc...

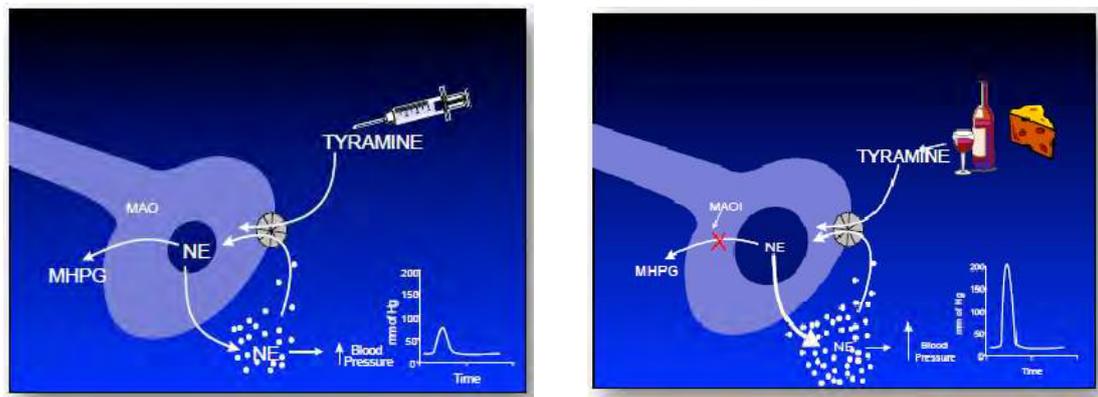


Figure 12 : Schéma explicatif du mécanisme responsable de l'effet fromage⁴

Si on se focalise sur une terminaison noradrénergique, on voit qu'une alimentation riche en tyramine, engendre l'entrée de celle-ci dans le neurone via le transporteur et va favoriser la libération de noradrénaline par exocytose. Si on ajoute à cette alimentation riche en tyramine la prise d'un IMAO-A qui va inhiber la dégradation de noradrénaline, il y a aura une accumulation intracellulaire puis une forte libération de ce neurotransmetteur qui est biologiquement corrélé à une hausse de la tension artérielle. Par conséquent, si un patient est traité par un IMAO, il faudra limiter certains aliments afin d'éviter un pic hypertensif.

Cet effet permet en pratique de contrôler l'observance d'un traitement par IRSN, pour cela on va pouvoir réaliser le test de la tyramine en l'injectant par voie IV. La tyramine devrait faire augmenter la pression artérielle, cependant, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ne permettrait pas à la tyramine de pénétrer dans le neurone et n'aurait en réalité aucun impact sur la libération de noradrénaline et donc sur la tension artérielle. Cette analyse peut être utile surtout lors d'essais cliniques car l'observance d'un traitement est d'une grande importance pour l'exploitation des résultats.

On peut également utiliser ce test pour évaluer la spécificité d'un antidépresseur, par exemple avec des ISRS qui ne devraient pas prévenir les effets de la tyramine.⁴

e/ Les autres antidépresseurs

Il y a des antidépresseurs dont la structure est inspirée de l'imipramine mais qui ne sont ni tricycliques, ni ISRS, IRSNA ou IMAO. On en compte trois :

- Le STABLON® (Tianeptine) : son mécanisme d'action est inconnu mais c'est une molécule efficace via l'augmentation de dopamine. Elle est peu utilisée à cause des risques de dépendance et de potentiels abus,
- L'ATHYMIL (Miansérine) mais son AMM a été supprimée,
- Le NORSET® (Miratazapine).

Ces deux derniers agents sont des antagonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques dont certains sous-types sont des autorécepteurs inhibiteurs situés sur le neurone pré-synaptique noradrénergique. Le mécanisme d'action est donc de bloquer le rétrocontrôle pour in fine, favoriser la libération de noradrénaline.

Ainsi, la mirtazapine associée à un ISRS conduira à l'augmentation de sérotonine et de noradrénaline. Chez un patient qui tolère mal un IRSNA par exemple, il sera possible de pallier à ce problème en le remplaçant par ces deux molécules complémentaires.

C'est ce qu'on appelle une stratégie de potentialisation : c'est une synergie entre deux molécules qui permet de renforcer les effets de chacune.⁴

Dans cette catégorie d'autres antidépresseurs, il y a également :

- Le BRINTELLIX® (Vortioxétine)
- Le VALDOXAN® (Agomélatine)

Ces deux molécules ont la particularité d'agir toutes les deux sur les récepteurs à la sérotonine notamment alors que les antidépresseurs précédemment cités ont pour cibles soit un transporteur (SERT et/ou NET) soit une enzyme de dégradation (MAO A et/ou B).

La Vortioxétine est le dernier antidépresseur commercialisé en France en 2016, il s'agit d'un ISRS mais il module également l'activité des récepteurs à la sérotonine. Du fait qu'il agisse à la fois sur deux types de cibles (un transporteur et un récepteur), on parle d'agent multimodal.

En bloquant le transporteur SERT il va augmenter la concentration en sérotonine.

Il va être agoniste du récepteur 5-HT_{1A} car l'effet antidépresseur passe, du moins en partie, par l'activation de ce récepteur en post-synaptique.

La vortioxétine va être agoniste partiel du 5-HT_{1B}, c'est-à-dire qu'à faible dose il sera agoniste et à forte dose il sera antagoniste.

Pour finir, ce nouvel antidépresseur est 1D, 5-HT₃ et 5-HT₇ antagoniste car on pense qu'à forte concentration de sérotonine, leur activation est pro-dépressive.

Cette activité multimodale va être responsable d'effets antidépresseurs et anxiolytiques, ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire comme il a pu être observé chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation des données animales directement chez l'Homme.⁴

Deux études dans le cadre d'obtention de l'AMM ont toutefois été réalisées chez l'espèce humaine, des TEP ou Tomographie par Emission de Positons ont été conduites en utilisant des ligands de transporteurs de la sérotonine afin de quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du Raphé était d'environ 50% à 5mg par jour, 65% à 10mg par jour et atteignait plus de 80% à 20mg par jour. (RCP du Brintellix, Laboratoires H. Lundbeck A/S).⁴⁷

Concernant les effets indésirables fréquents relevés, on va noter des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, des diarrhées, de la constipation et des vomissements ; ainsi que des affections du système nerveux tels que des sensations de vertige ; et également des effets cutanés comme un prurit parfois généralisé.⁴⁷

La vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs (irréversible ou réversible) ou des IMAO sélectifs de la MAO-A en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Pour la même raison, elle est contre-indiquée avec des médicaments dits sérotoninergiques comme le tramadol ou les triptans.⁴⁷

L'agomélatine est une molécule qui regroupe plusieurs activités pharmacologiques dont la propriété d'agoniste mélatoninergique. Cet antidépresseur active en effet les récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine mais va également se comporter comme un antagoniste du récepteur 5-HT2 de la sérotonine. D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, les études de fixation aux récepteurs montrent qu'elle 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. (RCP du Valdoxan, Laboratoires Servier). La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale dont la structure est voisine à celle de la sérotonine. Cette hormone participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit car elle est associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil via l'activation des récepteurs MT1 et MT2 surtout, et MT3.⁴⁹ De ce fait, les études réalisées pour l'obtention de l'AMM ont permis de constater que cet antidépresseur resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes. Il va augmenter la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine. (RCP du Valdoxan, Laboratoires Servier).⁴⁸

Chez l'Homme, elle a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase en induisant une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de température corporelle (propice à l'endormissement), et de la sécrétion de mélatonine.

Les effets indésirables de l'agomélatine sont en général d'intensité légère ou modérée et apparaissent précocement. Les plus fréquents sont les céphalées, les nausées et les sensations de vertige. Ils restent cependant transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Le Valdoxan® a pour effet indésirable majeur d'augmenter des transaminases (ALAT et ASAT), marqueurs de la fonction hépatique, jusqu'à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Il est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique au risque d'aggraver celle-ci.

Aussi, l'agomélatine est principalement métabolisé par les cytochromes P450 : CYP1A2 à 90% et CYP 2C9/19 à 10%, ainsi, les médicaments qui interagissent avec ces iso enzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'antidépresseur. L'utilisation concomitante de Valdoxan® et d'inhibiteurs puissants (fluvoxamine, ciprofloxacine) ou modérés (estrogènes) du CYP1A2 est contre-indiquée car ils peuvent augmenter la concentration plasmatique d'agomélatine. La prudence est de mise également avec la rifampicine qui est un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, car elle peut diminuer la biodisponibilité de l'antidépresseur. Il en est de même pour la tabac qui induit le CYP1A2 (surtout chez les gros fumeurs : ≥ 15 cigarettes par jour).⁴⁸

f/ La Kétamine

La kétamine est une molécule utilisée comme anesthésique depuis plusieurs décennies. Ces dernières années, la découverte de l'effet antidépresseur rapide et puissant de la kétamine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) au glutamate chez des patients présentant une dépression résistante a conduit à repenser en partie la physiopathologie de la dépression.

Elle possède une action antidépressive à faible dose, généralement 0,5mg/kg par voie IV, mais d'autres voies sont possibles. Son action est rapide, elle agit en quelques heures mais ses bénéfices sont transitoires.⁵

Cet effet antidépresseur serait dû à une augmentation de la plasticité synaptique via une synaptogenèse ou formation des synapses, agissant sur le cortex médian préfrontal. Des molécules impliquées dans des voies de signalisation intracellulaires telles que mTOR, GSK3 ou eEF2 joueraient un rôle dans cette hausse de plasticité cérébrale. D'autres hypothèses sont en discussion telles que les effets de la kétamine sur l'inflammation neuronale, le rôle du cortex cingulaire antérieur (ACC) dans les transformations cérébrales induites par la kétamine et les potentielles propriétés analgésiques de la kétamine dans les troubles dépressifs.⁵⁰

La kétamine est utilisée dans le traitement des patients résistants aux traitements antidépresseurs classiques et/ou avec un risque suicidaire particulièrement élevé.

Étant associée à des effets indésirables dans les toutes premières heures suivant l'administration (hallucinations, effets dissociatifs, troubles cardiovasculaires...), son utilisation doit être réalisée en milieu hospitalier sous surveillance médicale.⁵

Plus récemment, des recherches portent sur l'eskétagamine qui est l'énantiomère S de la kétamine racémique. Il s'agit d'un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate. D'après le résumé du rapport de synthèse rédigé par l'ANSM, cette molécule a d'abord bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dès le 2 août 2019. Ainsi, entre le 30 septembre et le 3 janvier 2020, 31 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte par Janssen et 30 patients ont été traités. Pour ces 30 patients, atteints d'un épisode dépressif majeur, le traitement par eskétagamine a été initié conjointement à l'initiation d'un nouvel antidépresseur oral. Sur la période considérée, 8 patients ont arrêté le traitement. Pour 21 d'entre eux présentent une fiche de suivi du traitement, le score MADRS avait diminué au cours du suivi, avec une variation médiane de -9,0 (min-max, -42,0-4,0).⁵¹

Selon une autre étude réalisée par Daly et collaborateurs, l'association d'un traitement à l'eskétagamine et aux antidépresseurs pendant 16 semaines mène à une supériorité cliniquement significative par rapport à un antidépresseur et un placebo dans la prévention des rechutes chez les patients atteints de dépression résistante aux traitements. En effet, le traitement à l'eskétagamine et aux antidépresseurs a réduit le risque de rechute de 51 % chez les patients ayant obtenu une rémission stable et de 70 % chez les patients ayant obtenu une réponse stable par rapport aux antidépresseurs et au placebo. Dans cette étude, une rémission stable se définit comme un score MADRS compris entre 3 et 12 lors des 4 dernières semaines, avec une excursion [score MADRS >12] ou une évaluation MADRS manquante autorisée à la semaine 13 ou 14 uniquement, et des patients ayant une réponse stable. Une réponse stable se définit comme une réduction de 50 % du score MADRS par rapport au niveau de référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre la rémission. Ces résultats ont fourni des données d'innocuité appuyant une balance bénéfice-risque positive de ce traitement à long terme. (Daly et al., 2019).⁵²

Le 18 décembre 2019, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour celle-ci, commercialisée sous le nom de Spravato® à 28mg comme solution pour pulvérisation nasale en association avec un ISRS ou un IRSN. L'eskétagamine est indiquée chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.⁵¹

III. BILAN DE L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS

La Maladie du siècle

La dépression est aujourd'hui une pathologie avec laquelle chacun est ou sera confronté au cours de sa vie, directement ou non ; via des proches, des connaissances, des collègues de travail. Cette maladie, de par une meilleure connaissance scientifique, une prise en charge plus pointue et raisonnée puisque basée sur l'avancée des connaissances scientifiques ainsi que des outils diagnostics établis, a vu sa prévalence augmenter avec les années comme vu précédemment.

Selon l'INPES, en 2007, la dépression est l'une des maladies psychiatriques les plus répandues en France et constitue le premier motif de recours aux soins des établissements ayant une autorisation d'activité en psychiatrie ; ce recours augmentant avec la sévérité et la chronicité du trouble (Inpes, 2007).⁵³

Dans une étude réalisée en 2013 par l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé), les épisodes et troubles dépressifs représentent le diagnostic le plus fréquemment rencontré parmi les personnes prises en charge en psychiatrie dans un établissement de santé en 2011. Parmi les 1,5 million d'adultes suivis en psychiatrie en 2011 dans les établissements de santé français, près d'un sur cinq l'est pour dépression.

La mise en place en 2007 du Recueil d'informations médicalisées en psychiatrie (Rim-P), permet d'apporter un premier éclairage national sur la prise en charge de ces patients. (Coldefy et al., 2013)⁵³

Avec près de 283 0002 patients adultes (de 16 ans et plus) suivis pour un épisode dépressif en 2011, soit près de 18 % de la file active totale (source : Rim-P), la dépression constitue le premier motif de recours en psychiatrie dans les établissements de santé métropolitains.

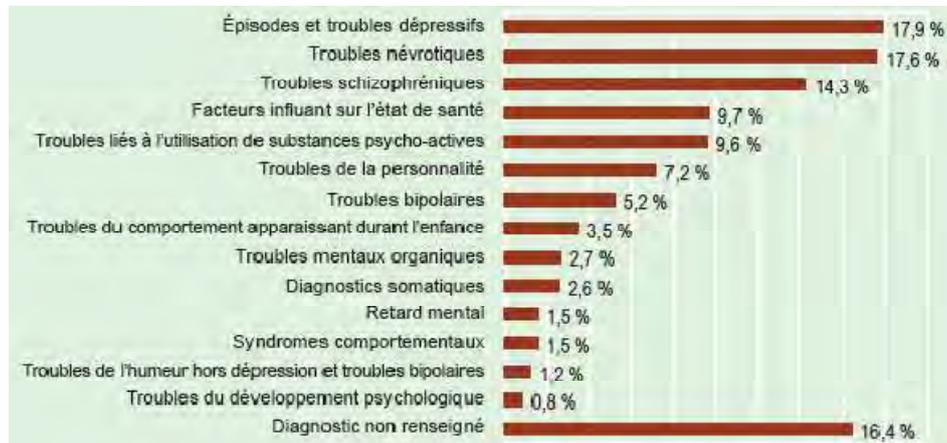


Figure 13: Diagnostics principaux de recours pour motif psychiatrique en établissement de santé en 2011⁵³

Les patients pouvant recourir aux soins plusieurs fois dans l'année pour différents diagnostics, le pourcentage total est supérieur à 100.

Ce graphique montre que 17,9 % des patients pris en charge dans un établissement de santé autorisé en psychiatrie en 2011 ont reçu un diagnostic principal d'épisodes ou de troubles dépressifs.⁵³

Une consommation d'antidépresseurs en hausse constante

Si on s'intéresse à la consommation d'antidépresseurs afin d'étudier son évolution au cours du temps, l'étude d'E. AMAR et D. BALSAN relève que la vente d'antidépresseurs aurait été multipliée par près de 7 entre 1980 et 2001, selon les données du GERS (AMAR et al., 2003).²⁹

Cette évolution peut s'expliquer par des facteurs d'ordre médical, comme l'augmentation du nombre de cas traités, qui peut elle-même correspondre à une évolution du nombre de personnes atteintes de maladies dépressives. Elle peut aussi résulter d'une augmentation des volumes d'antidépresseurs prescrits, trouvant son origine dans l'évolution des modes de traitement : modifications dans le diagnostic de la maladie dépressive qui peut se traduire par la prescription de traitements antidépresseurs à des sujets traités pour d'autres troubles psychiques (anxiété...), augmentation de la durée des traitements, en lien avec la question des effets secondaires... Elle peut enfin s'expliquer par des facteurs d'ordre économique comme la hausse des coûts de traitement, résultant elle-même soit d'une augmentation du prix des produits existants, soit de mise sur le marché de nouveaux médicaments à prix plus élevés.

Pour mesurer l'évolution des volumes, une première approche consiste à analyser les ventes en doses quotidiennes définies (DQD). La DQD est une unité de mesure établit par l'OMS correspondant à la dose d'entretien moyenne supposée de médicament par jour, administrée en vue de son indication principale chez l'adulte.

Entre 1980 et 2001, le nombre annuel de journées de traitement par antidépresseur a plus que sextuplé (6,2), ce qui correspond à un taux de croissance annuel moyen d'environ 9 % (AMAR et al., 2003).²⁹

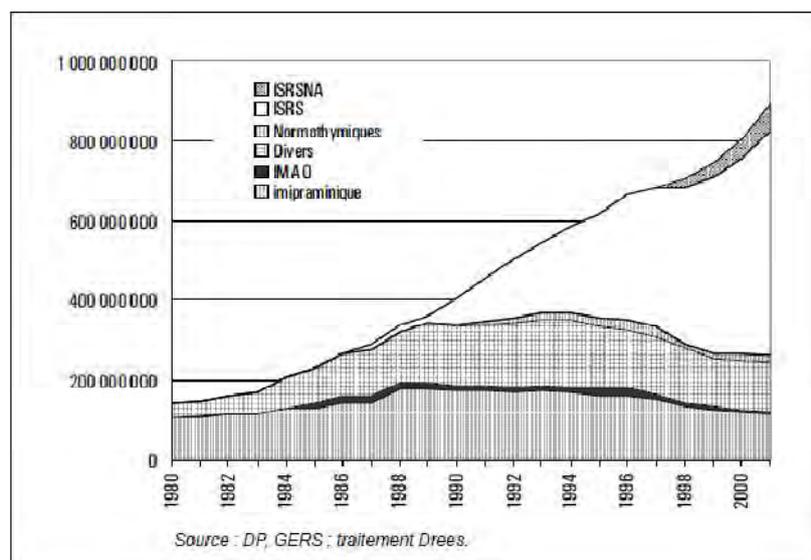


Figure 14 : Nombre de doses quotidiennes définies (DQD) entre 1980 et 2001²⁹

Apparue à la fin des années 50, la classe des antidépresseurs a vu se développer au fil du temps des molécules différentes. En 1980, le marché des antidépresseurs est fortement dominé par les antidépresseurs imipraminiques (60% des ventes) mais, en dépit de leur efficacité indéniable, leur utilisation n'a cessée depuis de se réduire. L'arrivée sur le marché, en 1987, du premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été à l'origine d'un important mouvement de substitution.²⁹

La figure 15 suivante montre qu'en l'espace de vingt ans, la structure du marché a ainsi été complètement transformée, puisque les ISRS et ISRSNA se sont substitués aux antidépresseurs les plus anciens et représentent, confondus, 76 % du marché en 2001, les imipraminiques n'en représentant plus que 7 %.²⁹ Selon les données publiées par la CNAMTS sur les médicaments présentés au remboursement, le Deroxat® et le Prozac® figuraient en 2001 parmi les dix médicaments les plus vendus en France (Balsan et al., 2002).⁵⁴

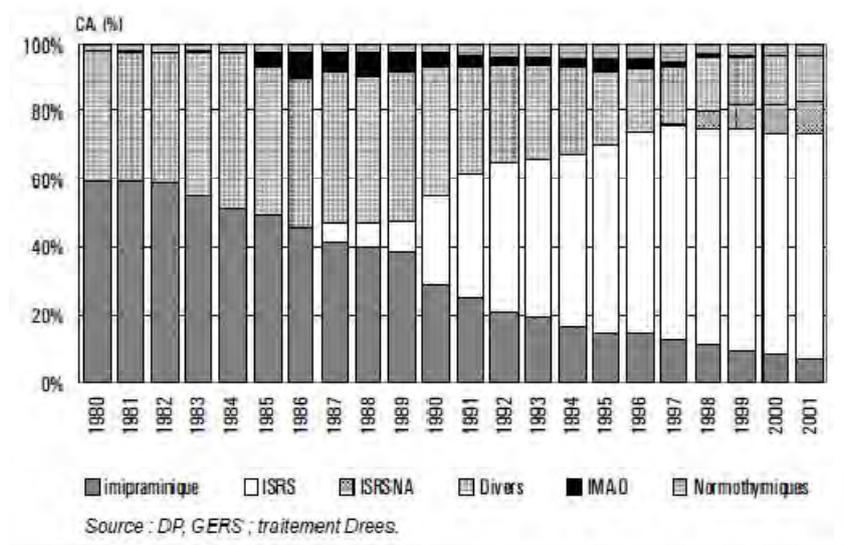
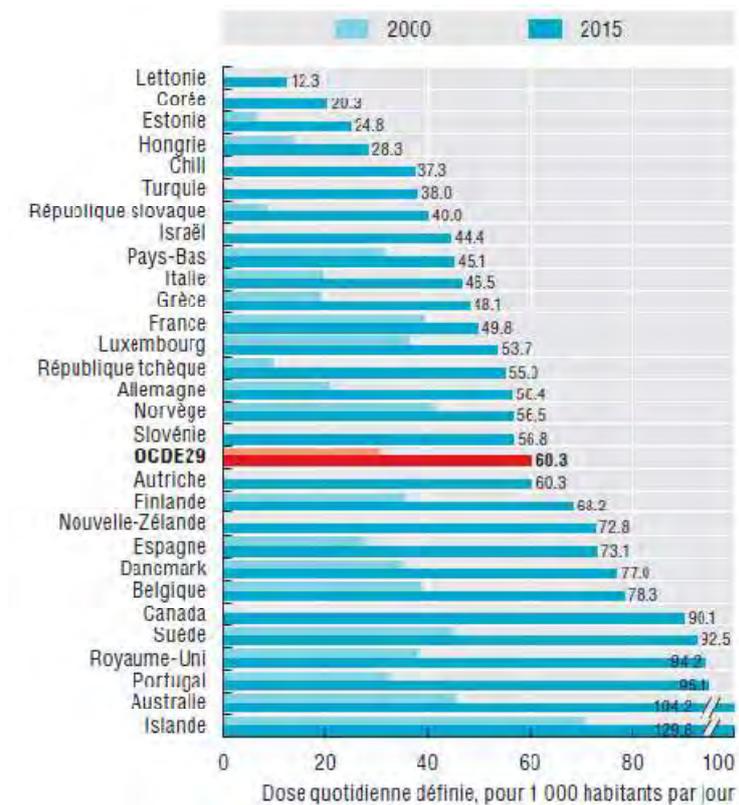


Figure 15 : Structure des ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 (en euros constants de 2001)²⁹

Si on regarde la consommation d'antidépresseurs dans différents pays du monde, on remarque que la consommation de la France continue de croître avec les années. En effet, entre 2000 et 2009 la dose quotidienne définie pour mille habitants par jour est passée de 39.5 à 49.8. La moyenne de l'OCDE étant de 60.3, la France est en dessous de la moyenne en comparaison avec les autres pays.⁵⁵



Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2017.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933610024>

Figure 16 : Consommation d'antidépresseurs de 2000 à 2015 (ou année la plus proche)⁵⁵

Comment expliquer une telle explosion de la consommation d'antidépresseurs en quelques années seulement ?

Focus sur la prise en charge de la dépression majeure

Une étude réalisée par l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments sur les antidépresseurs en 1998 s'est penchée sur la question en relevant et en analysant les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), de l'industrie pharmaceutique et de la littérature. Cette étude avait pour objectif d'analyser les facteurs d'ordre médical pouvant expliquer cette évolution ainsi que l'adéquation de la consommation des antidépresseurs aux besoins de la population.⁵⁶

Afin d'inclure une lecture critique de cette analyse, il faut préciser que les données concernant tant l'épidémiologie de la dépression caractérisée, que l'analyse des modalités de son traitement sont peu nombreuses et de fiabilité parfois discutable. Celles-ci montreraient une faible hausse de la prévalence de la dépression en France mais la population étudiée n'est pas représentative de la population globale, et cette augmentation minime ne peut justifier à elle seule une telle consommation d'antidépresseurs. Il apparaît donc important de promouvoir des études pharmaco-épidémiologiques en France.

D'après cette étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire, il existerait une mauvaise adéquation du traitement par antidépresseur aux patients le recevant :

- plus d'un tiers des antidépresseurs (toutes classes confondues) sont prescrits en dehors des indications de l'AMM : environ 20 % des patients sous antidépresseur ne présentent aucun diagnostic psychiatrique étayé ; les autres patients (environ 10 %) présentent un des diagnostics suivants: anxiété généralisée, épisode maniaque, psychose, trouble phobique, trouble de la conduite alimentaire. Une tendance à l'augmentation des prescriptions hors AMM est observée.

- la durée de prescription excède 1 an dans plus de 50 % des cas, contrairement à la Référence Médicale Opposable (RMO) en vigueur. Ainsi, le caractère inapproprié des prescriptions d'antidépresseur peut expliquer pour partie l'importance actuellement constatée de la consommation de ces médicaments.⁵⁶

Les Références Médicales Opposables sont un outil emblématique de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, ce sont des critères scientifiques reconnus qui définissent les soins et les prescriptions médicalement inutiles, redondants, voire dangereux/ses ; répondant au principe de non-malfaisance. Les RMO pour les antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur sont les suivantes :

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales ...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur,

- un anxiolytique,

- ou un hypnotique

- ou un thymo-régulateur

- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie co-prescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.

3. Il n'y a pas lieu de poursuivre sans le réévaluer, un traitement antidépresseur plus de six mois après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés, récurrents et rapprochés.⁵⁷

Toujours selon cette même étude, il a été constaté qu'un certain nombre de patients présentant un épisode de dépression caractérisée, ne sont pas pris en charge médicalement, même si aucune étude ne permet d'estimer précisément dans quelle proportion.

Puis se pose la question des patients qui ayant consulté ne sont pas diagnostiqués comme déprimés. Une seule étude réalisée par l'OMS dans 15 villes de 14 pays en médecine générale, permet d'estimer pour l'ensemble de ces villes cette proportion à environ 50 %.⁵⁶

Une analyse spécifique visant à comparer les habitudes de prescriptions des médecins généralistes français à celles des médecins généralistes du Royaume-Uni et de l'Allemagne a été réalisée pour ce rapport. D'après cette étude, en 1997, le nombre de consultations pour dépression, ayant donné lieu à un traitement, est légèrement plus élevé en France (163 / 1 000 habitants) qu'au Royaume-Uni (155 / 1 000) et nettement supérieur à celui de l'Allemagne (68 / 1 000). La croissance est plus importante au Royaume-Uni depuis 1995 qu'en France (33,6 % contre 18,4%). En Allemagne ce nombre de consultations est stable.⁵⁶

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	138	116	68,5
1996	159	135	74
1997	163	155	68

Ces données ont été déterminées selon les informations démographiques suivantes :

Population (en milliers) 1997 : France 58 603 INSEE
 Royaume-Uni 58 840 Office of National Statistics (donnée extrapolée)
 Allemagne 82 000 StBA, Statistisches Jahrbuch (donnée extrapolée)

Tableau 2 : Nombre de consultations de médecins généralistes pour dépression, ayant fait l'objet d'une prescription (pour 1 000 habitants)⁵⁶

Ce nombre de consultations ne reflète pas la prévalence de la dépression, les patients pouvant consulter plusieurs fois par an.

Parmi les patients déprimés traités, la proportion de diagnostics traités par antidépresseur est là aussi supérieure en France (93 %) par rapport au Royaume-Uni (86 %) ; elle est très inférieure en Allemagne (62 % des cas).⁵⁶

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Nombre de diagnostics traités (en milliers) (diagnostic = consultation)	9 569	9 121	5 569
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs (en milliers)	8 964	7 868	3 461
Nombre moyen de prescriptions pour 100 diagnostics	93,7 %	86,3 %	62,1 %

Tableau 3 : Nombre d'antidépresseurs prescrits pour 100 diagnostics de dépression en 1997 ⁵⁶

En 1995 et 1996, le nombre moyen de prescriptions d'antidépresseurs pour cent diagnostics était légèrement inférieur à celui de 1997 pour les trois pays (91,6 % pour la France, 84,7 % pour le Royaume-Uni, 58,7 % pour l'Allemagne en 1995, et respectivement 91,7 %, 85,1 % et 61,3 % pour l'année 1996).⁵⁶

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression (en milliers)	8 964	7 868	3 461
Part relative des 10 premiers antidépresseurs prescrits dans la dépression dont :	87,2 %	81,8 %	51,9 %
Inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines (dont les imipraminiques)	15,5 %	35,6 %	35 %
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	54,1 %	46,3 %	-
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	-	-	1,8 %
Autres antidépresseurs (miansérine, tianeptine, viloxazine....)	17,6 %	-	-
« Phytothérapie »	-	-	15 %

Tableau 4 : Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997 ⁵⁶

En ce qui concerne les produits utilisés, la France et le Royaume-Uni privilégient les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, l'Allemagne les imipraminiques et la phytothérapie.

D'autre part, il est important de prendre en compte qu'en France, les anxiolytiques sont le plus souvent co-prescrits avec les antidépresseurs.

Les deux tiers des patients sous antidépresseurs prennent simultanément un autre psychotrope, les anxiolytiques occupent la première place et sont co-prescrits dans la moitié des prescriptions d'antidépresseur, alors que la RMO précise qu'il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement par antidépresseur un anxiolytique.⁵⁶

A noter également qu'en 1998, en France, le principal prescripteur d'antidépresseurs est le médecin généraliste. Il est à l'origine de 70 % à 85 % des prescriptions, que ce soit en initiation ou en renouvellement.^{58,59,60,61,62}

Cette étude montre que le nombre de consultation de médecins généralistes pour un EDC croît avec les années, et que la prescription d'antidépresseurs est prépondérante voire quasi-systématique en France, contrairement au Royaume-Uni ou à l'Allemagne. Aussi, la prise en charge de la dépression dans cette étude est centrée sur le traitement médicamenteux quand nos voisins allemands par exemple utilise d'autres thérapies plus légères, moins addictives et sources d'effets indésirables comme le sont les traitements antidépresseurs.⁵⁶

Il existe une surconsommation d'anxiolytiques en France, souvent associés aux antidépresseurs, qui ne sont pas toujours justifiés et peuvent entraîner une plus forte dépendance, des interactions et effets indésirables plus nombreux ; et donc une prise en charge moins efficace. Cette association devrait être réservée aux patients qui présentent des symptômes anxieux dans leur tableau clinique. Or ce symptôme n'est pas forcément présent chez tous les patients et l'utilisation des anxiolytiques dans cette population peut s'avérer contre-productive dans l'efficacité des antidépresseurs.⁵⁶

Comme le conclut le Professeur Jean-Louis Montastruc en 1999 à propos de cette étude dans son Bulletin d'Information de Pharmacologie, « les habitudes françaises de prescription dans la dépression s'avèrent pour le moins non rationnelles, mal établies et à discuter » (Montastruc et al., 1999).⁶³

Plus récemment, en 2007, selon l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, 60 % des personnes ayant vécu un épisode dépressif caractérisé déclarent avoir eu recours à des soins pour raison de santé mentale (Inpes, 2007). Concernant le rôle et la répartition des professionnels de santé dans la prise en charge de la dépression, l'étude de Briffault et collaborateurs de 2010 suggère que le recours au médecin généraliste est prédominant pour 21 % de ces patients, les psychiatres et psychologues libéraux arrivent ensuite avec 13 et 7 %. Les autres professionnels cumulent 12 % des recours (thérapeute, infirmier, masseur-kinésithérapeute, assistant social...) (Briffault et al., 2010).⁶⁴

La prescription par un médecin généraliste reste donc majoritaire en cas de dépression majeure encore en 2010. Cependant, un médecin généraliste n'est pas spécialisé dans la psychiatrie et donc la dépression majeure. Il est normal qu'un patient consulte en première intention un médecin généraliste mais après avoir éliminé un potentiel problème organique, il est souhaitable pour le patient dépressif d'avoir un suivi psychiatrique spécialisé. De plus, le *clausus numerus* engendre un manque de médecins sur le territoire français, les médecins généralistes manquent cruellement de temps et ne peuvent pas effectuer un diagnostic conforme et approfondi, de même qu'un suivi correct des patients atteints de dépression majeure. Cette pathologie encore assez mal connue aujourd'hui devrait être du seul ressort des psychiatres puisque leur spécialité justifie leur plus grande aptitude à diagnostiquer et traiter/suivre de manière optimale les patients dépressifs

Face à ces failles médicales qu'il convient d'améliorer, il est nécessaire d'envisager d'autres pistes sur lesquelles il est possible d'agir. De manière préventive, en amont de la maladie et en curatif, en complément d'une prise en charge médicamenteuse pour établir une prise en charge globale et optimale de la dépression majeure.

IV. QUELLES ALTERNATIVES ?

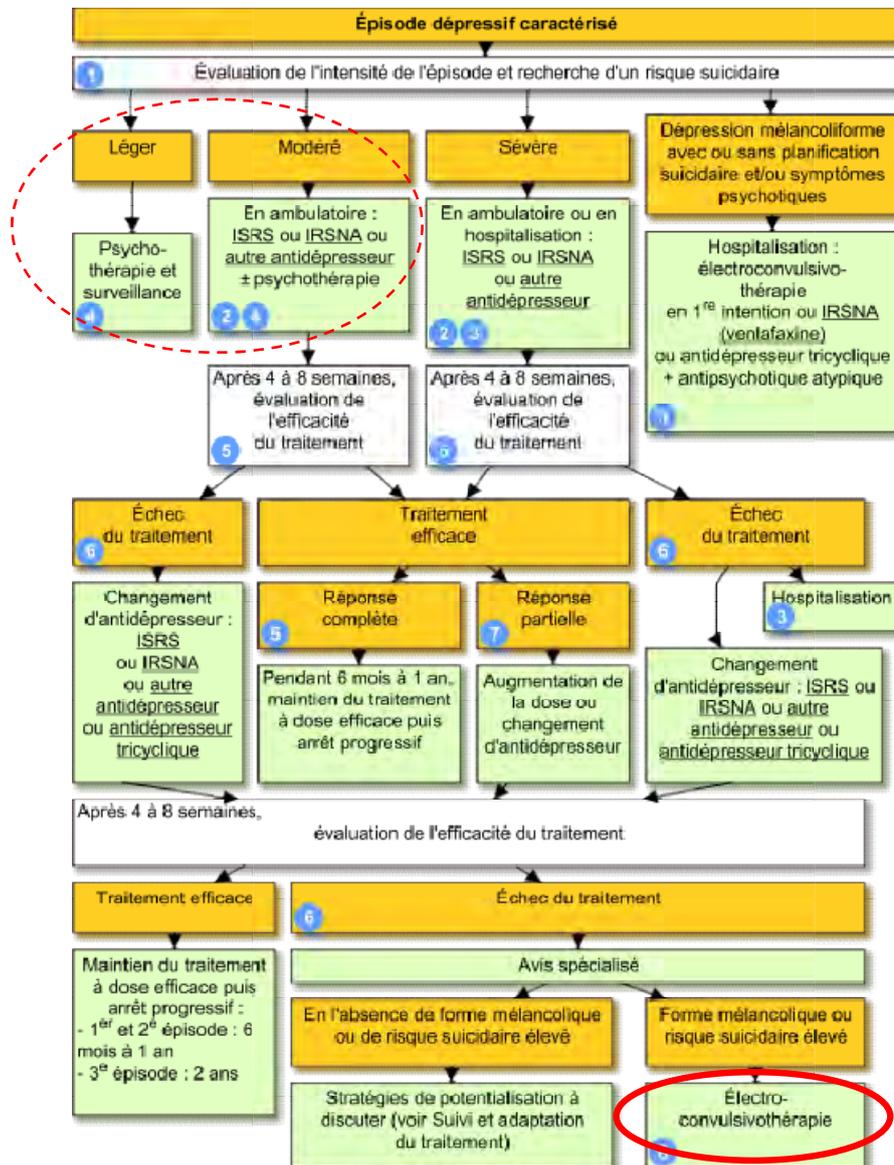


Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé⁹

Stimulation électrique/magnétique

Ces traitements non pharmacologiques interviennent seulement en cas d'échec de traitement pharmacologique et suite à un avis spécialisé. Les traitements classiquement décrits pour la prise en charge de la Dépression Résistante aux Traitements (DRT) sont l'électroconvulsivothérapie (ECT) (avec ou sans relais antidépresseur), la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), la stimulation du nerf vague (SNV) et la stimulation cérébrale profonde (DBS).⁶⁵

a/ L'électroconvulsivothérapie



Figure 18 : Photographie d'une électroconvulsivothérapie⁶⁶
© Bettmann/CORBIS

Cette méthode qui date des années 1930 consiste à induire une convulsion en appliquant un courant électrique au niveau cérébral. Cet influx électrique est envoyé entre deux électrodes qui peuvent être placées en bitemporale, bi frontale ou unilatéralement.

L'efficacité dépend à la fois des paramètres du courant délivré et de la position des électrodes. Ainsi, l'ECT améliorerait rapidement l'état clinique du patient grâce à une libération massive et brutale de neurotransmetteurs (Lucas et al., 2017).⁶⁵ Elle augmenterait la concentration corticale en GABA, et renforcerait la fonction sérotoninergique.⁶⁷ De plus, elle favoriserait les processus de neuroplasticité en stimulant la production du facteur de croissance, le brain-derived neurotrophic factor (BDNF).⁶⁸

L'une des dernières hypothèses évoquées souligne que les ECTs agiraient comme un stress sévère ayant pour conséquence une activation brutale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système dopaminergique suivi d'une diminution d'activité des lobes fronto-temporaux.⁶⁹

Les séances d'ECT sont le plus souvent délivrées sous sédation deux à trois fois par semaine sous surveillance médicale⁶⁷

D'après une étude de Merkl et collaborateurs parue en 2009, l'ECT offrirait une réponse clinique partiellement satisfaisante. En effet elle permet d'obtenir un taux de rémission variant de 20 à 70 % chez des patients présentant une DRT en fonction des paramètres de stimulation et de la position des électrodes (Merkl et al., 2009).⁷⁰

L'étude de Servais et collaborateurs décrit l'ECT comme ayant une efficacité curative à court terme sur les dépressions majeures avec un taux de rémission post-traitement de 70-90% (Servais et al., 2008).⁷¹

Dans une autre étude, Kellner et collaborateurs, mettent en évidence l'action rapide de l'ECT dans le traitement de la dépression en observant une disparition des idées suicidaires chez 40% des patients déprimés après une semaine de traitement (trois séances d'électrochocs) (Kellner et al., 2005).⁷² En l'absence de tout traitement ultérieur, la majorité des patients atteints de troubles de l'humeur connaissent une rechute dans les six mois suivant la cure.

C'est pourquoi, il est conseillé qu'un traitement par antidépresseurs soit initié le plus rapidement possible à l'issue de l'ECT. Une alternative est représentée par la réalisation d'ECT d'entretien chez les patients qui ne réagissent pas assez au traitement de maintenance par psychotropes ou ne le tolèrent pas (Servais et al.,2008).⁷¹

En termes de stratégie thérapeutique de la dépression majeure, les recommandations du Vidal placent cette thérapie en dernière intention en cas d'échec de traitement. Toutefois, ces recommandations de prise en charge stipulent qu'en raison de sa plus grande rapidité d'action et de sa bonne tolérance, l'électro-convulsivothérapie est indiquée en première intention dans les formes mélancoliques sévères, en particulier chez les patients âgés présentant des symptômes somatiques ou des idées suicidaires mettant en jeu le pronostic vital.⁹

Selon le guide de la HAS sur les troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte rédigé en 2009, l'électro-convulsivothérapie est également utilisée en dernier recours pour la prévention de récurrences d'épisodes dépressifs caractérisés.⁷³

L'électro-convulsivothérapie se fait actuellement sous sédation et curarisation afin de limiter les risques inhérents à l'induction de la crise d'épilepsie lors du passage du courant électrique transcrânien. Les contre-indications de l'ECT ne sont que relatives. Cependant, le risque classique inhérent à l'anesthésie est à prendre en considération. Le peu de complications, la fiabilité et une connaissance (tant au niveau de la technique qu'au niveau des mécanismes biologiques impliqués) de plus en plus précise en font un outil thérapeutique à ne pas négliger (Servais et al.,2008).⁷¹

Au cours de la deuxième moitié du XX^e siècle, les progrès de la psychopharmacologie ont largement amélioré la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques et ont relégué les techniques physiques dont l'électro-convulsivothérapie au second plan. Pourtant des avancées technologiques récentes ont stimulé un regain d'intérêt dans ce domaine notamment avec l'avènement de nouvelles approches, telles que la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation du nerf vague, ou encore la stimulation cérébrale profonde. (Berney et al., 2005)⁷⁴

b/ La stimulation magnétique transcrânienne

La rTMS est connue depuis 1980 et permet de quantifier la conduction nerveuse dans la voie pyramidale.⁷⁵ Depuis 2008, elle a l'indication de traitement pour l'EDM (Lefaucheur et al., 2011).⁷⁵

La rTMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui consiste à placer une bobine en périphérie de la boîte crânienne permettant d'obtenir une stimulation cérébrale par l'application d'un champ magnétique. Celui-ci produit une dépolarisation des neurones qui modifie la fonction neuronale. Selon une étude de Kennedy et collaborateurs parue en 2009, cinq séances par semaine sont nécessaires pour obtenir une efficacité après 2 à 6 semaines (Kennedy et al., 2009).⁷⁶

En 2008, une méta-analyse regroupant 24 essais cliniques contrôlés-randomisés en double aveugle, publiés entre 1996 et 2008, utilisant la rTMS chez des patients souffrant de DRT, a conclu à une efficacité significative de ce traitement. En effet, selon cette méta-analyse, l'utilisation de la rTMS chez des patients souffrant de DRT permet d'obtenir un taux de rémission de 17 % contre 6 % dans le groupe placebo (Lam et al., 2008).⁷⁷

Les principaux effets secondaires rapportés sont l'épilepsie (1 % des patients traités non épileptiques), les troubles auditifs, les céphalées, les troubles endocriniens (diminution de la prolactine et augmentation de la TSH), les lymphocytoses et élévations du nombre de macrophages, l'HTA, l'élévation du rythme cardiaque, ainsi que l'anxiété, l'agitation, et les idées suicidaires.^{75,76} La technique est formellement contre-indiquée chez des sujets ayant un pacemaker ou un implant métallique ou magnétique intra-cérébral.⁷⁵

c/ La stimulation du nerf vague

La SNV est reconnue efficace dans le traitement des épilepsies réfractaires depuis 1988.⁷⁷ Depuis 2001, cette stratégie est autorisée au sein de l'Union européenne, pour le traitement de la dépression résistante chez l'adulte (Ansari et al. ; 2007).⁷⁸

La revue médicale de Berney et collaborateurs décrit que la stimulation du nerf vague exploite le fait que ce nerf crânien est accessible au niveau cervical, et qu'il a de larges connexions avec le système limbique, et des régions corticales. Sur le plan technique, un générateur d'impulsion est placé au niveau cervical, le plus souvent sous anesthésie locale. La production d'effets centraux tient au fait qu'il s'agit essentiellement d'un nerf afférent, l'un des relais centraux se faisant au niveau thalamique (Berney et al., 2005).⁷⁴

Une telle stimulation vagale a pour conséquence une élévation de la transmission monoaminergique, en lien avec son action antidépressive (Rush et al., 2005).^{78,79} Différents travaux précliniques mettent en évidence la capacité de le SNV à activer, par exemple, le noyau du tractus solitaire qui se projettent dans un second temps sur les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques.

Ainsi l'activation du nerf vague favorise l'activité de ces populations neuronales pour mimer l'action des antidépresseurs actuellement sur le marché. (Cunningham et al., 2008)⁸⁰

Rush et collaborateurs ont réalisé une étude en 2005 sur des patients présentant un EDM résistant non psychotique, chez lesquels ils ont associé au traitement antidépresseur à une stimulation vagale. Cette étude a montré un taux de réponse et de rémission atteignant respectivement 27 % et 16 % après 12 mois (Rush et al., 2005).^{80,81}

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont, par ordre décroissant de fréquence d'apparition : l'altération de la voix, les douleurs de nuque, la toux (6-29 %), la dyspnée, les céphalées, la dysphagie, les tentatives de suicide, l'hypomanie (3,3 %) et la manie (1,2 %).⁷⁸

d/ La stimulation cérébrale profonde

La DBS a d'abord été utilisée aux USA comme traitement antalgique.⁸² En 1980, cette technique est utilisée progressivement dans le traitement des mouvements anormaux comme la maladie de Parkinson.⁸²

Depuis la réémergence de la stimulation cérébrale profonde (SCP) en 1987 avec l'équipe de Grenoble qui a développé la SCP à haute fréquence, celle-ci s'est montrée efficace dans le traitement des TOC résistants⁸² et laisse aujourd'hui augurer d'un avenir prometteur dans la DRT^{82,83,84}, notamment grâce aux travaux de l'équipe de Helen Meyberg (Université de Californie) et Andrés Lozano (Université de Toronto).

La technique consiste en une stimulation à haute fréquence de régions cérébrales circonscrites au moyen d'électrodes implantées par des techniques neurochirurgicales stéréotactiques ; les électrodes sont connectées à une batterie externe programmable implantée sous la peau, tel un pacemaker.

Un avantage notable de cette technique réside dans le fait qu'au contraire des techniques lésionnelles, la stimulation est réversible et peut être modulée pour optimiser son effet thérapeutique après l'intervention. De plus, elle peut être interrompue si elle s'avère inutile ou associée à des effets secondaires.

Bien que les mécanismes d'action restent toujours inconnus, trois hypothèses mécanistiques non exclusives ont été envisagées.

La première stipule que cette stimulation agirait directement sur les neurones stimulés en les inhibant. La deuxième hypothèse serait qu'elle module les réseaux neuronaux et la neurotransmission. La dernière hypothèse suppose qu'elle puisse moduler la plasticité cérébrale. Des modifications dans les complexes neuronaux entourant l'électrode ont également été décrites. Ceux-ci sont activés par la voie de la dépolarisation alors que d'autres sont inhibés par hyperpolarisation. L'efficacité n'est probablement pas uniquement liée à l'action sur les neurones. En effet, d'autres types cellulaires sont également touchés par cette stimulation : les fibres afférentes et les cellules gliales. Toutefois, on ne sait toujours pas à l'heure actuelle, quelle est leur implication dans l'amélioration de la dépression ? (Tye et al., 2009)⁸⁵

Dans une revue médicale de 2015, Bally et collaborateurs ont chiffré l'efficacité de cette technique chez des patients atteints de dépression majeure.

Jusqu'à présent, de nombreuses régions cibles ont été testées : la partie subgéniale du cortex cingulaire antérieur, cible choisie au vu des résultats d'études mettant en évidence une implication de cette région (Cg25) dans la tristesse soudaine, corrélée avec l'amélioration clinique lors d'une diminution de l'activité de cette dernière (n=28, 60% de répondeurs, 35% de rémissions); le bras antérieur de la capsule interne, au vu de l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez des patients bénéficiant d'une SCP pour TOC (n=17, 71% de répondeurs, 40% de rémissions); le noyau accumbens, selon un modèle de dysfonctionnement du système de récompense (n=11, 45% de répondeurs); le faisceau médian du télencéphale (MFB), liant d'importantes structures du cerveau fronto basal au tronc cérébral (n=7, 86% de répondeurs, 57% de rémissions); le pédoncule thalamique inférieur, cible choisie selon l'hypothèse que l'interférence avec ce système de connexion thalamo-orbitofrontal, hyperactif dans la dépression, entraînerait une diminution de l'intensité des symptômes dépressifs (n=1, rémission); l'habénula latérale, structure impliquée dans les processus de récompense et prise de décision émotionnelle, cible utilisée pour la SCP après des études chez l'animal mettant en évidence une diminution des comportements de type dépressif lors des lésions de cette structure (n=1, rémission).⁸⁶

Les effets secondaires principalement décrits sont : des douleurs postopératoires au niveau du site d'intervention, des céphalées, des infections intracrâniennes et claviculaires, des hémorragies intracrâniennes, des symptômes psychiatriques de type : virage (hypo)maniaque, anxiété, irritabilité, psychose, suicide et des symptômes neurologiques de type : syncope, paresthésie, dyskinésie, et finalement des symptômes digestifs de type gastrite et dysphagie.^{83,84}

La psychothérapie

Les traitements par psychothérapie dits structurés existent sous différentes formes. Il existe tout d'abord les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui ont pour objectif principal les symptômes psycho comportementaux et émotionnels.

Il existe aussi les thérapies psycho dynamiques qui sont plus orientées vers les conflits psychologiques récents et anciens.

Enfin, les thérapies systémiques qui sont centrées sur l'interaction du sujet avec la famille et les différents entourages du patient. Les psychothérapies structurées doivent être menées par des professionnels spécialement formés et entraînés, mais ne sont pas remboursés par l'assurance maladie si elles sont réalisées par un/e psychologue. L'option psycho-thérapeutique est particulièrement proposée lorsque coexistent des troubles de la personnalité, des conflits psychologiques actuels ou anciens, des difficultés interpersonnelles ou lorsque le patient exprime la demande d'une aide de ce type.

D'après les recommandations de prise en charge de la dépression majeure, seules les TCC et les thérapies interpersonnelles auraient montré une efficacité dans les formes légères (seules) à modérés en complément d'un traitement pharmacologique.

La HAS en 2008 inclut la psychothérapie dans la prise en charge préventive de récurrences de d'épisodes dépressifs caractérisés selon les cas suivants :

- Si 2 épisodes dépressifs caractérisés en 4 ans, voire 1 seul : psychothérapie seule
- Si 3 épisodes dépressifs caractérisés ou plus, soit en 4 ans, soit plus espacés mais avec un cumul de facteurs de risque : antidépresseurs ± psychothérapie⁸⁷

D'après les recommandations canadiennes de 2009, la combinaison d'un antidépresseur et d'un traitement psychothérapeutique montre une efficacité supérieure à la monothérapie⁸⁸, de plus, dans des cas de dépression résistante, les thérapies de type TCC ou psychothérapie interpersonnelle individuelle associées à un traitement antidépresseur semblent être les plus efficaces.^{88,89}

Une méta-analyse récente de 2020 porte sur les effets de la psychothérapie, de la pharmacothérapie et de l'association des deux dans le traitement de la dépression chez l'adulte. Dans cette synthèse regroupant 101 études, 11 910 patients au total ont été inclus. La plupart des études s'étaient intéressées à la dépression modérée ou sévère. Ainsi, ces études ont montré que l'association de la psychothérapie et de la pharmacothérapie était plus efficace que la psychothérapie seule et que la pharmacothérapie seule.

De plus, aucune différence significative n'a été prouvée entre la psychothérapie seule et la pharmacothérapie seule, le taux de rémission était similaire. Aussi, la combinaison psychothérapie/pharmacothérapie, et la psychothérapie seule semblent plus acceptées par les patients que la pharmacothérapie.

Les mêmes résultats ont été trouvés pour la dépression résistante aux traitements. On peut conclure de ce travail que l'association psychothérapie et pharmacothérapie semble être le meilleur choix de prise en charge dans la dépression modérée. Toutefois, d'autres recherches sont nécessaires pour évaluer les effets au long terme et confirmer les résultats précédents. (Cuijpers et al., 2020)⁹⁰

Les stratégies préventives

a/ La notion d'exposome

Au-delà des mesures curatives déjà citées, il existe aussi des mesures préventives qui permettent, si elles sont appliquées suffisamment tôt, de prévenir un épisode dépressif caractérisé ou une rechute notamment chez des patients à risque en raison de facteurs génétiques ou environnementaux. Pour parler des mesures de prévention, il faut introduire la notion d'exposome.

Ce terme désigne les conditions environnementales auxquelles sont exposés les patients et qui influent sur leur prédisposition (ou vulnérabilité) aux troubles dépressifs et à la façon dont ils vont répondre aux traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques.

Une étude réalisée en 2013 par Branchi et collaborateurs s'est penchée sur le postulat selon lequel la qualité de l'environnement est un facteur déterminant de l'efficacité des ISRS. (Branchi et al., 2011).⁹¹ Cette hypothèse repose sur le fait que la capacité d'un individu à changer ses comportements dépendrait de son environnement en agissant sur la plasticité neuronale et la transmission sérotoninergique.

Ainsi, selon les auteurs, l'augmentation de sérotonine induite par les ISRS n'aurait pas d'influence sur l'humeur en soi, mais permettrait d'améliorer la plasticité cérébrale qui, jouant un rôle de catalyseur, rendrait un individu plus sensible à l'influence de l'environnement.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'efficacité des ISRS dépend de la qualité de l'environnement. Pour cela, des souris ont été exposées pendant environ 1 mois au stress afin d'induire un phénotype dépressif et traitées en parallèle avec la fluoxétine.

Les animaux ont été séparés en deux groupes, celui exposé à un environnement enrichi/stimulant et celui exposé à un environnement appauvri. Trois paramètres caractéristiques de la dépression majeure ont été analysés, tout d'abord l'anhédonie, ou perte de plaisir ou d'intérêt, mesurée par la consommation de saccharine c'est-à-dire une solution sucrée source de plaisir.⁹² Les auteurs ont également mesuré le taux de BDNF, supposé être réduit chez les patients dépressifs^{93,94} et augmenté par les antidépresseurs chez l'Homme^{95,96} et chez l'animal.^{97,98,99} Et enfin, le taux de corticostérone circulant, sécrété par l'axe hypothalamo-hypophysaire-adrénalien, altéré chez les patients atteints de dépression^{100,101,102} ont également été mesurés dans cette étude préclinique.

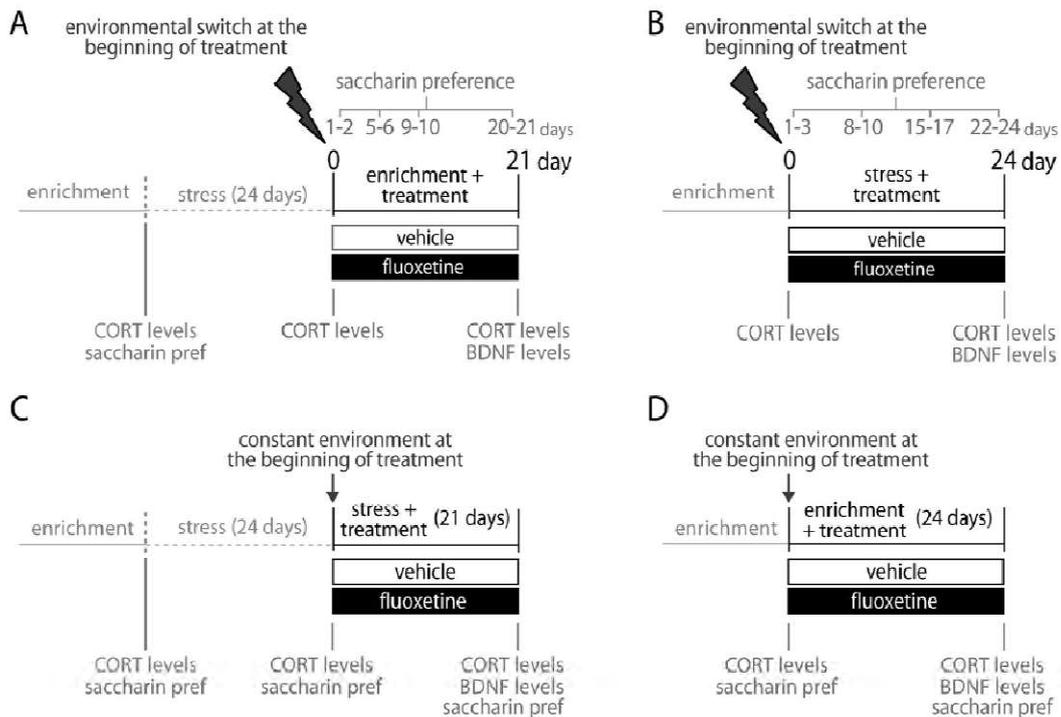


Figure 19 : Schémas des protocoles expérimentaux (A,B) Protocoles de changements environnementaux (A) Traitement avec la fluoxétine dans environnement enrichi après exposition à du stress. (B) Traitement avec la fluoxétine dans un environnement appauvri après exposition à un environnement enrichi. (C,D) Protocoles d'environnements constants (C) Traitement avec la fluoxétine dans un environnement stressant après exposition à du stress. (D) Traitement avec la fluoxétine dans un environnement favorable après exposition à un cadre optimal⁹¹

Les résultats de cette étude montrent qu'après une période de stress, les souris exposées à un environnement enrichi répondent favorablement à la fluoxétine caractérisée par une diminution d'anhédonie réduite, et de taux circulants de corticostérone mais aussi une augmentation du taux cérébral de BDNF en comparaison au groupe contrôle (Figures 20 et 21).

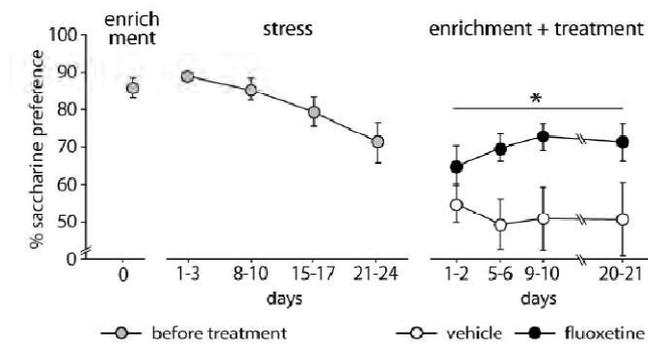


Figure 20 : Appétence pour la saccharine lors du traitement par la fluoxétine dans un environnement enrichi après exposition à un stress⁹¹

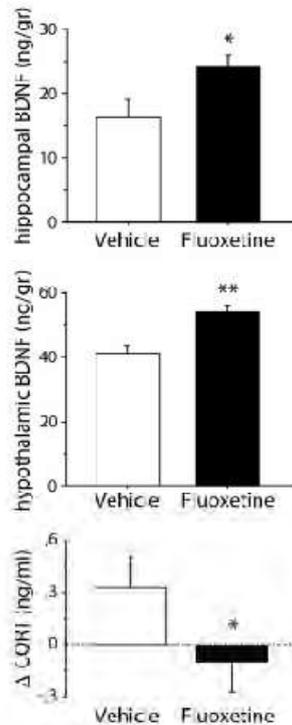


Figure 21 : Niveaux de BDNF et de corticostérone chez les souris dans un environnement enrichi après exposition à un stress⁹¹

En revanche, lorsque l'administration chronique de fluoxétine s'est produite lors d'un état stressant, les souris ont montré une aggravation plus prononcée des paramètres comportementaux et neuroendocriniens indiquant un état dépressif.

Plus précisément, les souris traitées avec la fluoxétine ont montré une diminution d'intérêt pour la saccharine, déjà évidente après deux semaines de traitement, et présentaient des niveaux inférieurs de BDNF mais supérieurs de corticostérone comparés aux animaux contrôles (Figures 21 et 22).

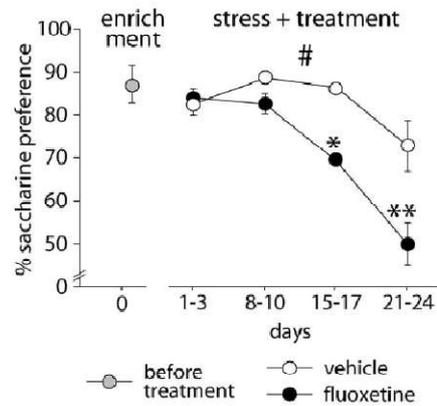


Figure 22 : Niveau d'anhédonie lors d'un traitement par fluoxétine dans un environnement stressant après exposition à un milieu appauvri⁹¹

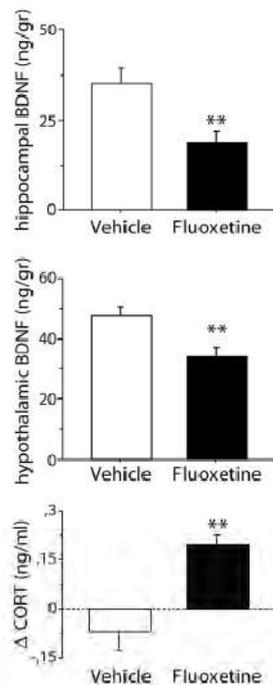


Figure 23 : Niveaux de BDNF et de corticostérone chez les souris dans un environnement stressant après exposition à un milieu appauvri⁹¹

Lorsque le traitement a été administré dans un environnement constant, l'administration de fluoxétine n'a pas affecté le phénotype dépressif et les deux groupes expérimentaux ont montré des résultats similaires, à l'exception des taux de corticostérone. En effet, la fluoxétine a augmenté les niveaux de cette hormone dans un état stressant, tout en la réduisant dans un environnement favorable.

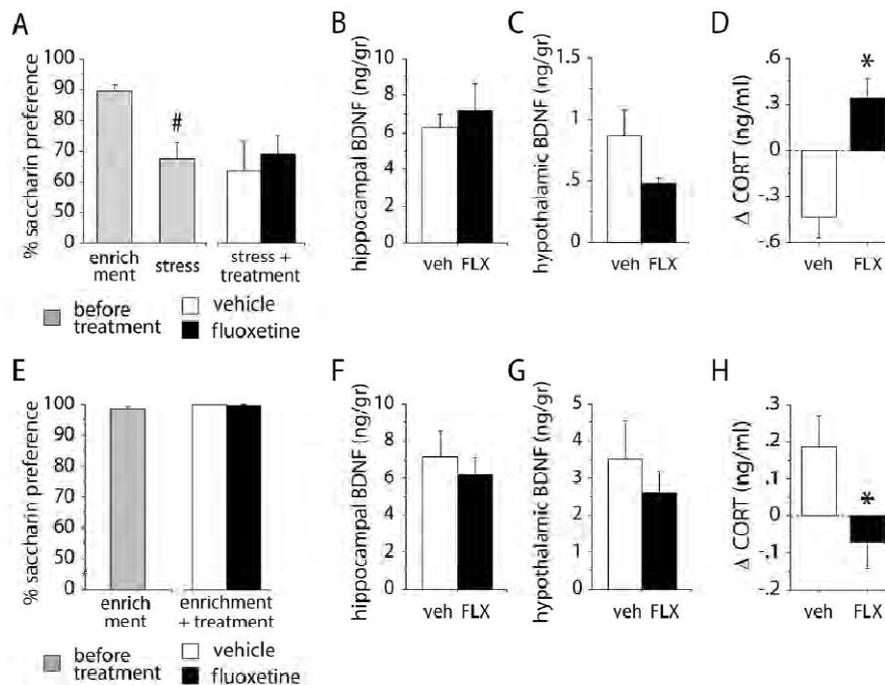


Figure 24 : Résultats des expériences réalisées sur l'effet de la fluoxétine dans un environnement constant⁹¹

Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que l'administration des ISRS a bien un effet intrinsèque. Cependant, cet effet n'est pas déterminé par le traitement seul en soi, mais il est induit par le médicament et orienté par l'environnement. Un tel rôle de l'environnement est corroboré par les résultats obtenus montrant que le traitement par la fluoxétine a des effets limités dans des conditions environnementales constantes. Il peut être utile de mieux comprendre les effets de l'ISRS et d'en améliorer sélectivement l'efficacité en contrôlant les conditions environnementales chez les patients.

Les TCC s'inscrivent dans ce cadre¹⁰³ et il est important de continuer à développer ses interventions non-pharmacologiques car il est peu probable que les gens changent rapidement et efficacement leur milieu de vie. (Branchi et al., 2013).⁹¹

Une seconde étude de Viglione et collaborateurs publiée en 2019 a permis de montrer que le Citalopram, un ISRS commun, produit une amplification dose-dépendante de l'influence de l'environnement sur l'humeur, rendant la sévérité des symptômes dépendante du niveau de statut socio-économique (SSE). Par conséquent, les auteurs ont été en mesure de prédire le résultat du traitement en fonction de la SSE du patient, et ce, en fonction de la dose. En particulier, les patients qui ont reçu la dose élevée de citalopram pourraient être effectivement identifiés à des patients de référence qui présenteront ou non une rémission après 12 semaines de traitement.

Les caractéristiques socioéconomiques sélectionnées considérées comme des indicateurs fiables du SSE et de la qualité de vie ayant été analysés sont^{104,105} : le niveau d'étude ; l'emploi (travailleurs autonomes, employés à temps partiel et employés à temps plein - et chômeurs (chômeurs et retraités); ethnies (caucasiennes et non caucasiennes); revenus; assurance-santé, compte tenu de deux conditions, assurance privée et assurance publique/aucune.

Ces résultats ont le potentiel d'améliorer les approches médicamenteuses personnalisées pour le traitement antidépresseur et de suggérer une réévaluation de la pertinence des caractéristiques psychosociales et économiques pour déterminer l'efficacité du traitement antidépresseur et, plus généralement, pour la santé mentale. Il serait donc pertinent que de futurs essais cliniques visant à évaluer l'efficacité des antidépresseurs ou d'autres médicaments psychiatriques, recueillent régulièrement ce type de données sur le revenu individuel, le degré éducatif, la profession, et les aspects de l'environnement social pour une compréhension exhaustive et une optimisation des effets du traitement. Enfin, ces facteurs peuvent contribuer à construire un nouveau cadre théorique intégrant à la fois des caractéristiques biologiques et des facteurs psychosociaux comme déterminants fondamentaux du rétablissement de la dépression majeure (Viglione et al., 2019).¹⁰⁶

b/ L'activité physique

En 2010, l'OMS reprend les travaux publiés dans le Rapport du Comité consultatif sur les lignes directrices en matière d'activité physique sorti en 2008. Ce rapport constitue une synthèse de différentes études traitant des impacts de l'activité physique sur la dépression, réalisées entre 1995 et 2007. Ainsi, il en ressort que les études de cohortes prospectives fondées sur la population fournissent des preuves que l'activité physique régulière protège contre l'apparition de symptômes de dépression et de troubles dépressifs majeurs. Les résultats des essais cliniques contrôlés randomisés indiquent que la participation à des programmes d'activité physique réduit les symptômes de dépression chez les personnes diagnostiquées comme déprimées, adultes, en bonne santé et sans autre troubles psychiatriques. Aussi, les données des études de cohortes prospectives et des essais contrôlés randomisés publiés depuis 1995 suggèrent que des niveaux modérés et élevés d'activité physique réduisent de la même façon la probabilité de développer des symptômes de dépression en comparaison à de faibles niveaux d'exposition à l'activité physique, qui est néanmoins plus protecteur que l'inactivité ou de très faibles niveaux d'activité physique. Le type ou la quantité minimale ou optimale d'exercice pour réduire les symptômes de dépression ne sont pas encore connus, mais il semble qu'une augmentation de la condition physique n'est pas forcément nécessaire.¹⁰⁷

Une étude menée entre 1998 et 2001 par Dunn et collaborateurs¹⁰⁸, puis analysée en 2002 et 2003, a permis de tester si l'exercice physique était un traitement efficace des troubles dépressifs majeurs (TDM) légers à modérés et déterminer la relation dose-réponse de l'exercice et la réduction des symptômes dépressifs. Les participants étaient répartis aléatoirement en 5 groupes soumis à des exercices d'aérobie variant selon la dépense énergétique totale (7.0 kcal/kg/semaine ou 17.5 kcal/kg/semaine), et la fréquence (3 jour par semaine ou 5 jours par semaine), un pour exercer un contrôle placebo (exercice de flexibilité de 3 jours par semaine). Dans cette étude, le résultat principal étudié était le score obtenu à partir de l'échelle Hamilton à 17 items.

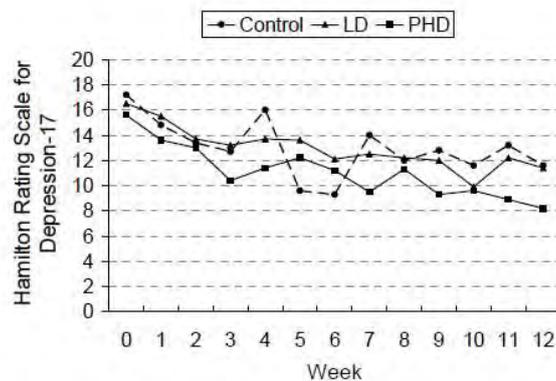


Figure 25 : Échelle d'évaluation d'Hamilton par dépense d'énergie (LD et PHD)¹⁰⁸

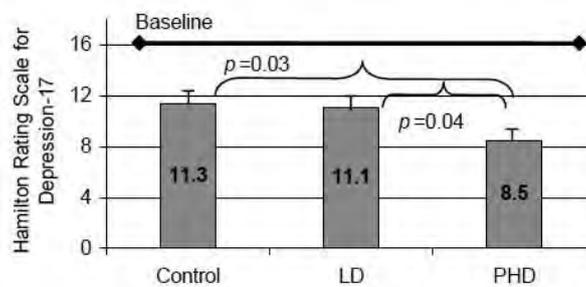


Figure 26 : Réponses sur douze semaines par dépense totale d'énergie¹⁰⁸

Ces graphiques montrent que tous les groupes (témoins, faibles doses (DL) et dose de santé publique (PHD) présentaient des symptômes réduits au cours des 12 semaines de traitement. La dépense d'énergie a eu un effet indépendant sur la réduction des symptômes. La réduction la plus importante des symptômes était pour le groupe PHD. De plus, les résultats pour la dose faible et la dose de santé publique indiquent une différence significative entre le groupe témoin et la PHD ($p = 0,03$), et entre les groupes à faible dose (DL) et la PHD ($p = 0,04$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes témoin et DL.

Concernant les résultats en fonction de la fréquence d'exercices, tous les groupes (témoins, 3 jours par semaine et 5 jours par semaine) présentaient une réduction des symptômes au cours des 12 semaines de traitement. Néanmoins, la fréquence n'a eu aucun effet indépendant sur la réduction des symptômes.

Les résultats obtenus pour les groupes de 3 jours et 5 jours par semaine n'indiquent aucune différence entre le groupe témoin, le groupe de 3 jours par semaine et celui de 5 jours par semaine.

Ces résultats pourraient être pertinents sur le plan clinique, car environ 30 % des patients ne répondent pas à la pharmacothérapie conventionnelle et les antidépresseurs ont besoin de 4 à 6 semaines avant de présenter un effet thérapeutique. L'introduction de programmes d'exercice dans le traitement précoce de la dépression pourrait aider à réduire la durée de latence thérapeutique. Cependant, il y a un manque d'information sur plusieurs caractéristiques critiques de l'exercice dans le traitement des troubles de l'humeur. La diversité des populations cliniques potentielles, les multiples contextes thérapeutiques (traitement unique ou adjuvant, augmentation pour améliorer les taux de rémission ou traitement à long terme) et la variété des programmes d'exercice sont des facteurs qui peuvent avoir une incidence importante sur la réponse au traitement. Dans la présente étude, l'effet d'un programme d'exercice de courte durée comme traitement adjuvant a été évalué sur les patients souffrant de dépression majeure subissant un traitement antidépresseur clinique standard. Par conséquent, il y a un besoin d'informations sur les possibilités et les mécanismes d'action de divers programmes d'exercice chez les patients souffrant de dépression dans différents contextes (Dunn et al., 2005).¹⁰⁸

CONCLUSION

En conclusion, il est important de prendre conscience que des progrès de prise en charge s'imposent face à une pathologie dont la prévalence ne cesse de croître. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'en connaître davantage sur les actions préventives notamment, qu'il est possible de mettre en place et d'intégrer dans nos modes de vie.

Sur le plan thérapeutique, des recherches cliniques sont menées autour de mécanismes d'action déjà identifiés : c'est notamment le cas de médicaments expérimentaux ciblant la voie du GABA, ainsi que d'autres molécules voisines de la kétamine. Les premières données issues des essais cliniques conduits jusqu'à présent sont encourageantes. Elles pourraient aboutir à une nouvelle offre de médicaments antidépresseurs dans les prochaines années.

Aussi, de nouvelles cibles thérapeutiques émergent avec à terme, la possibilité d'imaginer de mieux cibler les traitements en fonction des profils individuels et des profils cliniques.

Selon l'INSERM, une réciprocity entre dépression et olfaction a été observée, l'hippocampe et l'amygdale interagissant avec le système olfactif. Des recherches portant sur ces interactions sont en cours afin d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

Aussi, le rôle de l'inflammation dans la dépression serait renforcé par plusieurs données récentes dans lesquelles l'imagerie cérébrale (IRM) a permis de décrire une corrélation entre la diminution du volume de matière grise corticale et une augmentation de la concentration plasmatique de certains médiateurs de l'inflammation (interleukines) chez des patients déprimés. La protéine-C réactive (CRP), pro-inflammatoire, a également été décrite comme étant un marqueur précoce du risque d'épisode dépressif caractérisé. Ces éléments soutiennent l'importance de l'inflammation chronique et de l'activation du système immunitaire dans le développement et la progression de la pathologie. Elles perturberaient le métabolisme d'un acide aminé essentiel à partir duquel la sérotonine est synthétisée : le L-tryptophane (Trp). L'inflammation périphérique favoriserait la libération d'une enzyme dégradant le Trp par différentes cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques), ce qui conduirait à une réduction de la synthèse de la sérotonine.

La dépression ne serait pas une maladie uniquement liée au système nerveux central, elle pourrait également avoir une origine périphérique. Cela fait plusieurs années en effet que l'impact du microbiote intestinal est évoqué dans plusieurs maladies systémiques et, plus récemment, dans certains troubles mentaux. Une équipe Inserm (Moods, Université Paris-Saclay) a décrit que le microbiote des patients déprimés présente un profil différent de celui de sujets contrôles et que les antidépresseurs modifient la composition du microbiote. Le microbiote pourrait aussi constituer un facteur prédictif de réponse aux antidépresseurs. Des essais cliniques préliminaires de transplantation de microbiote fécal sont en cours.

Enfin, d'autres voies thérapeutiques sont à explorer telles que l'implication des neurostéroïdes ou des endocannabinoïdes dont la concentration périphérique aurait été observée chez des patients déprimés (INSERM,2019).⁵

Il est évident que l'étude de la prise en charge de la dépression majeure va être d'un intérêt capital dans les prochaines années, et particulièrement lors de périodes comme celle que nous traversons aujourd'hui. La pandémie à SARS-CoV-2 arrivée en France en mars 2020, et notamment le confinement, ont eu de forts impacts psychologiques sur la population. Une étude de Mengin et collaborateurs publiée en avril 2020 a permis de décrire les conséquences psychologiques du confinement telles que l'anxiété, le trouble de stress post-traumatique, la dépression et les conduites suicidaires (Mengin et al., 2020).¹⁰⁹ Une majoration des troubles dépressifs fait partie des nombreuses conséquences psychiques d'une pandémie et du confinement lié au risque infectieux.^{110,111,112,113} En Chine, dans les deux mois suivant le début de la pandémie du COVID-19, une étude de Huang et collaborateurs a retrouvé un taux de 20,1% de dépression chez 7236 volontaires (Huang et al., 2020).¹¹⁴ Dans une méta-analyse de Bueno-Notivol et collaborateurs incluant 12 études, le taux de prévalence de dépression variait de 7,45% à 48,30%, avec une moyenne de 25% qui suggère un impact important du confinement sur la santé mentale de la population mondiale (Bueno-Notivol et al., 2020).¹¹⁵

L'amélioration de la prise en charge de la dépression majeure est plus que jamais un besoin sanitaire à l'échelle mondiale. Les multiples perspectives thérapeutiques liées à cette pathologie mentale semblent encourageantes et laissent percevoir des progrès médicaux rassurants pour les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

¹ Minois Georges, *Histoire du mal de vivre. De la mélancolie à la dépression*. (La Martinière Eds De), 2003.

² Centre Nationale de Ressources Textuelles et Lexicales, à l'adresse <https://www.cnrtl.fr/etymologie/d%C3%A9pression>.

³ *Alternatives #2—La dépression—Définir les maux du travail*. (s. d.). ARTE. Consulté 10 octobre 2020, à l'adresse <https://www.arte.tv/fr/videos/081327-082-A/alternatives-2-la-depression/>.

⁴ Cours sur *les Antidépresseurs*, Bruno Guiard, 2019-2020, Module Neuropsychiatrie, Faculté de pharmacie de Toulouse.

⁵ *Dépression | Inserm—La science pour la santé*. (s. d.). Consulté 7 avril 2020, à l'adresse <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>.

⁶ *Burnout – Repérage et prise en charge*. (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 13 avril 2020, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974265/fr/burnout-reperage-et-prise-encharge.

⁷ *Burn-out : Au-delà des débats, faire le bon diagnostic et proposer une prise en charge personnalisée*. (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 8 octobre 2020, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769291/fr/burn-out-au-dela-des-debats-faire-le-bon-diagnostic-et-proposer-une-prise-en-charge-personnalisee.

⁸ *Échelle dépression : Quelles échelles mesurent la dépression ?* (s. d.). Ooreka.fr. Consulté 21 novembre 2020, à l'adresse [//depression.ooreka.fr/astuce/voir/310711/echelle-depression](https://depression.ooreka.fr/astuce/voir/310711/echelle-depression).

⁹ *VIDAL - Dépression—Prise en charge*. (s. d.). Consulté 3 novembre 2020, à l'adresse https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/.

¹⁰ *Dépression et syndromes anxio-dépressifs* : J.D.Guelfi et Coll, Ardix Médical. Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Cottraux, Collection Scientifique Survector, 1985.

¹¹ *Dépression et syndromes anxio-dépressifs*, J.D.Guelfi, S.Criquillon-Doulet, Laboratoires Ardix, 1993.

¹² *IDS/QIDS*. (s. d.). Consulté 21 novembre 2020, à l'adresse <http://ids-qids.org/>.

¹³ *Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression*. (s. d.). <http://www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/MADRS%20fr.pdf>.

¹⁴ *Art et Dépression*. (s. d.). ARTE. Consulté 21 novembre 2020, à l'adresse <https://www.arte.tv/fr/videos/081327-078-A/art-et-depression/>.

- ¹⁵ Ehrenberg, Alain (2000). *La fatigue d'être soi. Dépression et société.* (Odile Jacob).
- ¹⁶ Lepine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *Encephale*. 2005;31(2):182-94.
- ¹⁷ Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La Santé de l'Homme*. 2012;(421):43-5.
- ¹⁸ Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P, Le Luong T. La dépression en France. Enquête Anadep 2005. Saint-Denis: Inpes, coll. Études santé. 2009. 208 p. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1210>.
- ¹⁹ Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003;74(1):5-13.
- ²⁰ Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: A meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157:98-112.
- ²¹ Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E ; le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;(32-33):637-44. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.htm.
- ²² L'Organisation Mondiale de la Santé. (2007). «*Dépression : Parlons-en*» déclare l'OMS, alors que cette affection arrive en tête des causes de morbidité. <https://www.who.int/fr/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>.
- ²³ L'Organisation Mondiale de la Santé, *Santé mentale*. (s. d.). Publié le 3 octobre 2019. Consulté 20 novembre 2020, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/mental-health>.
- ²⁴ Nie, Y., Ishii, I., Yamamoto, K., Takaki, T., Orito, K., & Matsuda, H. (2008). High-speed video analysis of laboratory rats behaviors in forced swim test. *2008 IEEE International Conference on Automation Science and Engineering*. <https://doi.org/10.1109/COASE.2008.4626501>.
- ²⁵ Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (97), 52587. <https://doi.org/10.3791/52587>.
- ²⁶ Zdravic, A. (2018, mars 31). Vitamin E Affects Anxiety and Other Behaviors. *Maze Engineers*. <https://conductscience.com/maze/vitamin-e-affects-anxiety-and-other-behaviors/>.
- ²⁷ Esther Berrocoso, Kazutaka Ikeda, Ichiro Sora, George R. Uhl, Pilar Sánchez-Blázquez, Juan Antonio Mico, Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 16, Issue 1, February 2013, Pages 151–162, <https://doi.org/10.1017/S1461145711001842>.

²⁸ Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de pharmacologie Clinique DCEMS3 2004-2005, « Les antidépresseurs » - M. Grima – Mise à jour : janvier 2008.

²⁹ AMAR E., BALSAN D., « Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 », Document de travail, Série études, n°36, octobre 2003, Drees.

³⁰ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 2160, Amitriptyline. Retrieved November 6, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline>.

³¹ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 3696, Imipramine. Retrieved October 7, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imipramine>.

³² National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 2801, Clomipramine. Retrieved November 6, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clomipramine>.

³³ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 3748, Iproniazid. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iproniazid>.

³⁴ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 4235, Moclobemide. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Moclobemide>.

³⁵ National Center for Biotechnology Information (2020) .PubChem Compound Summary for CID 4184, Mianserin. Retrieved October 20, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mianserin>

³⁶ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 4205, Mirtazapine. Retrieved October 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mirtazapine>.

³⁷ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 56843850, Vortioxetine hydrobromide. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vortioxetine-hydrobromide>.

³⁸ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 82148, Agomelatine. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Agomelatine>.

³⁹ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 3386, Fluoxetine. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluoxetine>.

⁴⁰ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 43815, Paroxetine. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paroxetine>.

⁴¹ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 2771, Citalopram. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citalopram>.

⁴² National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 146570, Escitalopram. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Escitalopram>.

⁴³ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 68617, Sertraline. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sertraline>.

⁴⁴ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 5656, Venlafaxine. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Venlafaxine>.

⁴⁵ National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 60835, Duloxetine. Retrieved November 8, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Duloxetine>.

⁴⁶ VIDAL, *L'intelligence médicale au service du soin*. (s. d.). VIDAL. Interactions. Consulté 22 novembre 2020, à l'adresse <https://www.vidal.fr/>.

⁴⁷ *Résumé des Caractéristiques du Produit —BRINTELLIX 10 mg, comprimé pelliculé —Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 7 novembre 2020, à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68562572#>.

⁴⁸ *Résumé des Caractéristiques du Produit —VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé —Base de données publique des médicaments*. (s. d.). Consulté 7 novembre 2020, à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67218369#>.

⁴⁹ *Mélatonine : Substance active à effet thérapeutique*. (s. d.). VIDAL. Consulté 22 novembre 2020, à l'adresse <https://www.vidal.fr/>.

⁵⁰ P. De Maricourt, T. Jay, P. Goncalvès, H. Lôo, R. Gaillard, *Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur les mécanismes d'action de la kétamine*, L'Encéphale, Volume 40, Issue 1, 2014, Pages 48-55, ISSN 0013-7006, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.09.002>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700613002443>).

⁵¹ *ESKETAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale—ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. (s. d.). Consulté 22 novembre 2020, à l'adresse <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/ESKETAMINE-JANSSEN-28-mg-solution-pour-pulverisation-nasale>.

- ⁵² Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., Molero, P., ... Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 76(9), 893–903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>.
- ⁵³ Coldefy, M., & Nestrigue, C. (2013). *La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé*. 6.
- ⁵⁴ Balsan, C. (1998). *Les dépenses de médicaments remboursables entre 1998 et 2001*. 8.
- ⁵⁵ OCDE (2017), « Consommation d'antidépresseurs, 2000 et 2015 (ou année la plus proche) », dans *Secteur pharmaceutique*, Éditions OCDE, Paris, https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-graph181-fr.
- ⁵⁶ Agence du médicament, « Étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire », juillet 1998.
- ⁵⁷ *Références Médicales Opposables*. (s. d.). https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/References_medicales_opposables.pdf.
- ⁵⁸ Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM). Rapport : étude sur la prescription des psychotropes dans le régime des professions indépendantes. Août 1997.
- ⁵⁹ Mutuelle Sociale Agricole (MSA). Rapport : étude sur la prescription des psychotropes au régime agricole année 1996.
- ⁶⁰ SOFRES. Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. Rapport d'étude pour le Laboratoire LILLY. 1994.
- ⁶¹ SOFRES : Observatoire des antidépresseurs : Synthèse du rapport d'étude pour le Laboratoire Smithkline Beecham. 1997.
- ⁶² Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Rapport au Ministre de la santé 1996.
- ⁶³ Montastruc J-L. *BIP31*. (s. d.). <https://www.bip31.fr/bip/BIP1999,N4,7-8.pdf>.
- ⁶⁴ X. Briffault, Y. Morvan, F. Rouillon, R. Dardennes, B. Lamboy, Recours aux soins et adéquation des traitements de l'épisode dépressif majeur en France, *L'Encéphale*, Volume 36, Supplement 2, 2010, Pages D48-D58, ISSN 0013-7006, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.10.011>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700609000463>).
- ⁶⁵ Lucas, N., Hubain, P., Loas, G., & Jurysta, F. (2017). Dépression résistante au traitement : Actualité et perspective en 2017. *Rev Med Brux*, 10.

⁶⁶ Pisella, O. (s. d.). *Les électrochocs, une thérapie aujourd'hui maîtrisée*. [cerveauetpsycho.fr](https://www.cerveauetpsycho.fr); Pour la Science. Consulté 2 décembre 2020, à l'adresse <https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/technologie/les-electrochocs-une-therapie-aujourd'hui-maitrisee-2721.php>

⁶⁷ Lisanby SH : Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1939-45.

⁶⁸ Taylor SM : Electroconvulsive Therapy, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Possible Neurorestorative Benefit of the Clinical Application of Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2008 ; 24 : 160-5.

⁶⁹ Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K et al. : Continuation Electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for Relapse Prevention in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 1337-44.

⁷⁰ Merkl A, Heuser I, Bajbouj M : Antidepressant electroconvulsive therapy : mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol* 2009 ; 219 : 20-6.

⁷¹ Servais, S., Anseau, M., Mikolajczak, G., & Deseilles, M. (s. d.). *L' électroconvulsivothérapie en 2008*. *Rev Med Liege*, 7.

⁷² Kellner CH, Fink PG, Knapp R, et al.— Relief of expressed suicidal intent by ECT : a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*, 2005, 162, 977-982.

⁷³ Haute Autorité de Santé. (2010). *La prise en charge d'un trouble dépressif récurrent ou persistant. Vivre avec un trouble dépressif*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/troubles_depression_web.pdf.

⁷⁴ Netgen. (s. d.). *Nouvelles techniques de stimulation cérébrale : Perspectives thérapeutiques en psychiatrie*. *Revue Médicale Suisse*. Consulté 24 novembre 2020, à l'adresse <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-33/30627>.

⁷⁵ Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A et al. : Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin* 2011 ; 41 : 221-95.

⁷⁶ Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : S44-53.

⁷⁷ Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN : Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2008 ; 53 : 621-631.

⁷⁸ Ansari S, Chaudhri K, Al Montaery KA et al. : Vagus nerve stimulation : indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007 ; 97 : 281-6.

- ⁷⁹ Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA et al. : Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression : a randomized, controlled Acute Phase Trial. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 347-54.
- ⁸⁰ Cunningham, J. T., Mifflin, S. W., Gould, G. G., & Frazer, A. (2008). Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1884–1895. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301570>.
- ⁸¹ Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB et al. : Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression : a naturalistic study. *Biol psychiatry* 2005 ; 58 : 355-63.
- ⁸² Coffey RJ : Deep brain stimulation devices : a brief technical history and review. *Artif Organs* 2009 ; 33 : 208-20.
- ⁸³ Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : S44-53.
- ⁸⁴ Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillivray JA, Berk M et al. : Deep brain stimulation for treatment-resistant depression : efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav* 2012 ; 36 : 1920-33.
- ⁸⁵ Tye SJ, Frye MA, Lee KH : Disrupting disorder neurocircuitry : treating refractory illness with neuromodulation. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 522-35.
- ⁸⁶ Bally, J., Lüscher, C., Berney, A., Mallet, L., Pollak, P., & Santos, J. (2015). Stimulation cérébrale profonde : Nouvelles cibles et nouvelles indications. *Revue Médicale Suisse*, 6.
- ⁸⁷ Haute Autorité de Santé. (2009). *Affections psychiatriques de longue durée Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte*.
- ⁸⁸ Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW et al. : Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : 15-25.
- ⁸⁹ Jaafari N : Avancées thérapeutiques dans la dépression résistante. *L'encéphale* 2013 ; 39 : 15-17.
- ⁹⁰ Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A., & Furukawa, T. A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(1), 92–107. <https://doi.org/10.1002/wps.20701>.
- ⁹¹ Branchi I (2011) The double edged sword of neural plasticity: increasingserotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improvedcapacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 36: 339–351.

- ⁹² Cryan JF, Holmes A (2005) The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov* 4: 775–790.
- ⁹³ Cirulli F, Alleva E (2009) The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol* 30: 379–395.
- ⁹⁴ Sen S, Duman R, Sanacora G (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 64: 527–532.
- ⁹⁵ Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M (2008) Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 41: 66–71.
- ⁹⁶ Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N et al. (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54: 70–75.
- ⁹⁷ Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16: 2365–2372.
- ⁹⁸ Chourbaji S, Brandwein C, Gass P (2011) Altering BDNF expression by genetics and/or environment: impact for emotional and depression-like behaviour in laboratory mice. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 599–611.
- ⁹⁹ Chourbaji S, Hortnagl H, Molteni R, Riva MA, Gass P et al. (2012) The impact of environmental enrichment on sex-specific neurochemical circuitries - effect on brain-derived neurotrophic factor and the serotonergic system. *Neuroscience* 220: 267–276.
- ¹⁰⁰ Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I et al. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342–1344.
- ¹⁰¹ Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 477–501.
- ¹⁰² Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB et al. (2007) Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry* 62: 47–54.
- ¹⁰³ Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N et al. (2012) Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet*.
- ¹⁰⁴ Chiarotti F, Viglione A, Giuliani A, Branchi I. Citalopram amplifies the influence of living conditions on mood in depressed patients enrolled in the STAR*D study. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1066.

¹⁰⁵ Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:3–15.

¹⁰⁶ Viglione A, Chiarotti F, Poggini S, Giuliani A, Branchi I. (2019). *Predicting antidepressant treatment outcome based on socioeconomic status and citalopram dose.* <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0080-6>.

¹⁰⁷ *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008 to the Secretary of Health and Human Services : (525442010-001).* (2008). [Data set]. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/e525442010-001>.

¹⁰⁸ Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am.J.Prev.Med.* 2005 Jan;28(1):1-8.

¹⁰⁹ A. Mengin, M.C. Allé, J. Rolling, F. Ligier, C. Schroder, L. Lalanne, F. Berna, R. Jardri, G. Vaiva, P.A. Geoffroy, P. Brunault, F. Thibaut, A. Chevance, A. Giersch, Conséquences psychopathologiques du confinement, *L'Encéphale*, Volume 46, Issue 3, Supplement, 2020, Pages S43-S52, ISSN 0013-7006, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.007>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700620300750>).

¹¹⁰ Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395(10227):912–20.

¹¹¹ Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2020;63(1):e32.

¹¹² Li S, Wang Y, Xue J, et al. The impact of COVID-19 epidemic declaration on psychological consequences: a study on active Weibo Users. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(6):2032.

¹¹³ Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail/mental-health-and-psychosocial-considerations-during-the-covid-19-outbreak>].

¹¹⁴ Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 epidemic in China: a web-based cross-sectional survey. *medRxiv* [Internet] 2020 [cité 2020 Apr 13]. 202002.19.20025395. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025395v2>].

¹¹⁵ Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2020). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak : A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology.* <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>.

ANNEXES

INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT) (IUS-SR)

NAME:

TODAY'S DATE

Please circle the one response to each item that best describes you for the past seven days.

1. Falling Asleep:

- 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
- 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
- 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
- 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.

2. Sleep During the Night:

- 0 I do not wake up at night.
- 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
- 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
- 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.

3. Waking Up Too Early:

- 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
- 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
- 2 I almost always awaken at least one hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
- 3 I awaken at least one hour before I need to, and can't go back to sleep.

4. Sleeping Too Much:

- 0 I sleep no longer than 7-8 hours/night, without napping during the day.
- 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period including naps.
- 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
- 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.

5. Feeling Sad:

- 0 I do not feel sad.
- 1 I feel sad less than half the time.
- 2 I feel sad more than half the time.
- 3 I feel sad nearly all of the time.

6. Feeling Irritable:

- 0 I do not feel irritable.
- 1 I feel irritable less than half the time.
- 2 I feel irritable more than half the time.
- 3 I feel extremely irritable nearly all of the time.

7. Feeling Anxious or Tense:

- 0 I do not feel anxious or tense.
- 1 I feel anxious (tense) less than half the time.
- 2 I feel anxious (tense) more than half the time.
- 3 I feel extremely anxious (tense) nearly all of the time.

8. Response of Your Mood to Good or Desired Events:

- 0 My mood brightens to a normal level which lasts for several hours when good events occur.
- 1 My mood brightens but I do not feel like my normal self when good events occur.
- 2 My mood brightens only somewhat to a rather limited range of desired events.
- 3 My mood does not brighten at all, even when very good or desired events occur in my life.

9. Mood in Relation to the Time of Day:

- 0 There is no regular relationship between my mood and the time of day.
- 1 My mood often relates to the time of day because of environmental events (e.g., being alone, working).
- 2 In general, my mood is more related to the time of day than to environmental events.
- 3 My mood is clearly and predictably better or worse at a particular time each day.

9A. Is your mood typically worse in the morning, afternoon or night? (circle one)

9B. Is your mood variation attributed to the environment? (yes or no) (circle one)

10. The Quality of Your Mood:

- 0 The mood (internal feelings) that I experience is very much a normal mood.
- 1 My mood is sad, but this sadness is pretty much like the sad mood I would feel if someone close to me died or left.
- 2 My mood is sad, but this sadness has a rather different quality to it than the sadness I would feel if someone close to me died or left.
- 3 My mood is sad, but this sadness is different from the type of sadness associated with grief or loss.

Please complete either 11 or 12 (not both)

11. Decreased Appetite:

- 0 There is no change in my usual appetite.
- 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
- 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
- 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.

12. Increased Appetite:

- 0 There is no change from my usual appetite.
- 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
- 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
- 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.

Please complete either 13 or 14 (not both)

13. Decreased Weight (Within the Last Two Weeks):

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I've had a slight weight loss.
- 2 I have lost 2 pounds or more.
- 3 I have lost 5 pounds or more.

14. Increased Weight (Within the Last Two Weeks):

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I've had a slight weight gain.
- 2 I have gained 2 pounds or more.
- 3 I have gained 5 pounds or more.

15. Concentration/Decision Making:

- 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
- 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
- 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
- 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.

16. View of Myself:

- 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
- 1 I am more self-blaming than usual.
- 2 I largely believe that I cause problems for others.
- 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.

17. View of My Future:

- 0 I have an optimistic view of my future.
- 1 I am occasionally pessimistic about my future, but for the most part I believe things will get better.
- 2 I'm pretty certain that my immediate future (1-2 months) does not hold much promise of good things for me.
- 3 I see no hope of anything good happening to me anytime in the future.

18. Thoughts of Death or Suicide:

- 0 I do not think of suicide or death.
- 1 I feel that life is empty or wonder if it's worth living.
- 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
- 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.

19. General Interest:

- 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
- 1 I notice that I am less interested in people or activities.
- 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
- 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.

20. Energy Level:

- 0 There is no change in my usual level of energy.
- 1 I get tired more easily than usual.
- 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example, shopping, homework, cooking or going to work).
- 3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

21. Capacity for Pleasure or Enjoyment (excluding sex):

- 0 I enjoy pleasurable activities just as much as usual.
- 1 I do not feel my usual sense of enjoyment from pleasurable activities.
- 2 I rarely get a feeling of pleasure from any activity.
- 3 I am unable to get any pleasure or enjoyment from anything.

22. Interest in Sex (Please Rate Interest, not Activity):

- 0 I'm just as interested in sex as usual.
- 1 My interest in sex is somewhat less than usual or I do not get the same pleasure from sex as I used to.
- 2 I have little desire for or rarely derive pleasure from sex.
- 3 I have absolutely no interest in or derive no pleasure from sex.

23. Feeling slowed down:

- 0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.
- 1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat.
- 2 It takes me several seconds to respond to most questions and I'm sure my thinking is slowed.
- 3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

24. Feeling restless:

- 0 I do not feel restless.
- 1 I'm often fidgety, wring my hands, or need to shift how I am sitting.
- 2 I have impulses to move about and am quite restless.
- 3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

25. Aches and pains:

- 0 I don't have any feeling of heaviness in my arms or legs and don't have any aches or pains.
- 1 Sometimes I get headaches or pains in my stomach, back or joints but these pains are only sometime present and they don't stop me from doing what I need to do.
- 2 I have these sorts of pains most of the time.
- 3 These pains are so bad they force me to stop what I am doing.

26. Other bodily symptoms:

- 0 I don't have any of these symptoms: heart pounding fast, blurred vision, sweating, hot and cold flashes, chest pain, heart turning over in my chest, ringing in my ears, or shaking.
- 1 I have some of these symptoms but they are mild and are present only sometimes.
- 2 I have several of these symptoms and they bother me quite a bit.
- 3 I have several of these symptoms and when they occur I have to stop doing whatever I am doing.

27. Panic/Phobic symptoms:

- 0 I have no spells of panic or specific fears (phobia) (such as animals or heights).
- 1 I have mild panic episodes or fears that do not usually change my behavior or stop me from functioning.
- 2 I have significant panic episodes or fears that force me to change my behavior but do not stop me from functioning.
- 3 I have panic episodes at least once a week or severe fears that stop me from carrying on my daily activities.

28. Constipation/diarrhea:

- 0 There is no change in my usual bowel habits.
- 1 I have intermittent constipation or diarrhea which is mild.
- 2 I have diarrhea or constipation most of the time but it does not interfere with my day-to-day functioning.
- 3 I have constipation or diarrhea for which I take medicine or which interferes with my day-to-day activities.

29. Interpersonal Sensitivity:

- 0 I have not felt easily rejected, slighted, criticized or hurt by others at all.
- 1 I have occasionally felt rejected, slighted, criticized or hurt by others.
- 2 I have often felt rejected, slighted, criticized or hurt by others, but these feelings have had only slight effects on my relationships or work.
- 3 I have often felt rejected, slighted, criticized or hurt by others and these feelings have impaired my relationships and work.

30. Leadon Paralysis/Physical Energy:

- 0 I have not experienced the physical sensation of feeling weighted down and without physical energy.
- 1 I have occasionally experienced periods of feeling physically weighted down and without physical energy, but without a negative effect on work, school, or activity level.
- 2 I feel physically weighted down (without physical energy) more than half the time.
- 3 I feel physically weighted down (without physical energy) most of the time, several hours per day, several days per week.

Which 3 items (questions) were the easiest to understand? _____

Thank you.

Range 0-84 Score: _____

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)

PLEASE CHECKMARK THE ONE RESPONSE TO EACH ITEM THAT IS MOST APPROPRIATE TO HOW YOU HAVE BEEN FEELING OVER THE PAST 7 DAYS.

13. General interest:

- 0 There was no change from usual in how interested I was in other people or activities.
- 1 I noticed that I was less interested in other people or activities.
- 2 I found I had interest in only one or two of the activities I used to do.
- 3 I had virtually no interest in the activities I used to do.

14. Energy level:

- 0 There was no change in my usual level of energy.
- 1 I got tired more easily than usual.
- 2 I had to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example: shopping, homework, cooking or going to work).
- 3 I really couldn't carry out most of my usual daily activities because I just didn't have the energy.

15. Feeling more sluggish than usual:

- 0 I thought, spoke, and moved at my usual pace.
- 1 I found that my thinking was more sluggish than usual or my voice sounded dull or flat.
- 2 It took me several seconds to respond to most questions and I was sure my thinking was more sluggish than usual.
- 3 I was often unable to respond to questions without forcing myself.

16. Feeling restless (agitated, not relaxed, fidgety):

- 0 I didn't feel restless.
- 1 I was often fidgety, wringing my hands, or needed to change my sitting position.
- 2 I had sudden urges to move about and was quite restless.
- 3 At times, I was unable to stay seated and needed to pace around.

Rush et al, Biol Psychiatry (2003) 54: 573-83.

EPI0905.QIDSSR

I confirm this information is accurate.

Patient's/Subject's initials:

Date:

Échelle de suivi de dépression MADRS

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5). Score maximal de 60.

Grille d'évaluation

1. Tristesse apparente : Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 5
- 6 A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite : Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 1
- 2 Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
- 3
- 4 Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 5
- 6 Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure : Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

Grille d'évaluation

- 3
- 4 Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit : Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 3
- 4 Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 5
- 6 Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit : Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 5
- 6 Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration : Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 Pas de difficultés à se concentrer.
- 1

Grille d'évaluation

- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 3
- 4 Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 5
- 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude : Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 5
- 6 Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir : Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 5
- 6 Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes : Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 Pas de pensées pessimistes.
- 1

Grille d'évaluation

- 2 Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 5
- 6 Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires : Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 1
- 2 Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 3
- 4 Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 5
- 6 Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.

TITRE : CURRENT CARE OF MAJOR DEPRESSION

RESUME : Being the leading cause of disability in the world according to the WHO, major depression affects more than 264 million people of all ages worldwide. This pathology, which has existed for centuries, was first perceived as elitist before becoming a common and ubiquitous condition today. For years, scientific knowledge and particularly pharmacological, have made it possible to discover a therapeutic range to limit the symptomatology characteristic of depression. Better knowledge of this disease has helped to better diagnose it, thereby its prevalence and consumption of antidepressants continues to increase. Nevertheless, there are flaws in the current care pathway. The impact of major depression on our lives or those of our relatives is prompting us to think about solutions to improve or even expand this support.

AUTEUR : CAPO Elodie

TITRE : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA DEPRESSION MAJEURE

DIRECTEUR DE THESE : GUIARD Bruno

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie Toulouse le 18 décembre 2020

RESUME en français

Première cause d'incapacité dans le monde selon l'OMS, la dépression majeure touche plus de 264 millions de personnes de tous âges dans le monde. Cette pathologie existant depuis des siècles a d'abord été perçue comme élitiste avant de devenir une affection courante et omniprésente aujourd'hui. Depuis des années, les connaissances scientifiques et particulièrement pharmacologiques, ont permis de découvrir un éventail thérapeutique permettant de limiter la symptomatologie caractéristique de la dépression. Une meilleure connaissance de cette maladie a permis de mieux la diagnostiquer, ainsi, sa prévalence et la consommation d'antidépresseurs ne cessent d'augmenter. Néanmoins, on relève des failles dans le parcours de soin actuel. L'impact de la dépression majeure sur nos vies ou celle de nos proches poussent à réfléchir à des solutions pour améliorer voire élargir cette prise en charge.

TITRE et résumé en anglais au recto de la dernière page

MOTS-CLES : DEPRESSION MAJEURE, PRISE EN CHARGE, ANTIDEPRESSEURS, DIAGNOSTIC, SEROTONINE, THERAPEUTIQUE

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

**Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9**