

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THÈSE 2022 TOU3 2025

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Paul VIGUÉ

Le mercredi 8 juin 2022 à Toulouse

**LES ANTIDEPRESSEURS A
L'OFFICINE : PROPOSITION D'UNE
FICHE REFLEXE D'AIDE A LA
DISPENSATION**

Directrice de thèse

Madame le Docteur Adeline JULLIEN

JURY

Président

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

1^{er} assesseur

Madame le Docteur Adeline JULLIEN

2^{ème} assesseur

Monsieur le Docteur Charles DEGUARA

3^{ème} assesseur

Madame le Docteur Soraya QASSEMI

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-STAUMONT 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		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	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 VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

À ma directrice de thèse Adeline Jullien,

De l'immense honneur que tu m'as fait d'accepter la direction de ma thèse. Je tiens à te remercier pour ton aide, ta disponibilité, ta patience ta réactivité et ton investissement. Tu as su apporter un regard critique et des remarques pertinentes tout au long de mon travail. Rédiger ma thèse à tes côtés aura été un plaisir.

À ma présidente de jury Brigitte Sallerin,

De l'immense honneur que vous me faites de présider le jury de ma thèse. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Mon cursus universitaire aura été marqué par votre enseignement de qualité et par votre volonté de défendre les valeurs de notre métier. Vous faites partie des enseignants qui donnent envie d'apprendre, merci !

À mon deuxième assesseur Charles Deguara,

De l'immense honneur que tu me fais d'être présent dans mon jury de thèse. C'était une évidence pour moi de te proposer de partager ce moment avec moi. Le stage de sixième année que j'ai passé à tes côtés a façonné ma vision du métier. J'y ai appris des valeurs, qui replacent la pharmacie d'officine au centre du parcours de soin du patient. Merci pour tout ce que tu m'as apporté, tu transmets ton métier avec tant de pédagogie et de générosité.

À ma troisième assesseur Soraya Qassemi,

De l'immense honneur que tu me fais d'être présente dans mon jury de thèse. Merci pour les conseils avisés que tu m'as apportés dans la réalisation de ma fiche réflexe et du questionnaire de mon enquête.

À Amandine Cambon,

Merci pour ton regard critique sur ma fiche réflexe et tes précieux conseils.

À Mathilde Strumia,

Merci pour l'ensemble des corrections apportées et pour tes relectures attentives.

À ma chère Zélie,

Merci à la vie d'avoir fait que nos chemins se rencontrent. Tu as su m'épauler et m'encourager tout au long de la rédaction de cette thèse. Je ne saurai te remercier pour le bonheur et l'amour que tu m'apportes jour après jour.

À ma chère Maman,

Tu as tant donné pour moi depuis mon enfance, pendant ma scolarité et mon cursus universitaire. Ta générosité et ton soutien sans faille, le temps et l'énergie que tu m'as consacré sont les bases de ma réussite. Ce travail t'est dédié, avec mon profond amour.

À mon cher Papa,

Source inépuisable de patience, de persévérance et de travail, je te remercie du fond du cœur pour les valeurs que tu as su me transmettre. J'espère que tu trouves dans mon travail le fruit de ta peine et de tes efforts. Aucun mot ne saura exprimer ma reconnaissance. Ce travail t'est dédié, avec mon profond amour.

À Simon,

Pour notre complicité, quel bonheur d'avoir un frère comme toi ! J'ai grandi et je me suis construit à tes côtés, je suis fier de nos chemins parcourus aujourd'hui. Je ne saurai te remercier pour ton soutien, ta générosité et pour la si belle relation qui nous lie.

À mon papi André,

J'espère que mon travail fourni pour cette thèse et l'accomplissement de mon cursus universitaire te rendraient fier. Je te remercie pour ces nombreux moments de joie, de rire et de complicité partagés avec Simon pendant notre enfance. J'ai appris à tes côtés certaines valeurs qui me sont chères aujourd'hui. 94 ans et toujours là coquin de sort !

À ma mamie Popo,

« En définitive », j'espère que tu es fière de voir ce que je suis devenu. Merci à toi d'avoir toujours été présente pour moi, dans les bons moments comme dans les moments les moins faciles. Tu as toujours su nous aider quand il le fallait et je t'en suis très reconnaissant.

À Corentin,

Ah mon Coco ! Merci à toi d'être un ami sur qui je peux compter depuis plus de 14 ans maintenant. Tant de bons moments traversés ensemble, du Collège Jean Moulin au lycée Berthelot, de nos après-midis couscous-FIFA à notre coloc, de nos (nombreuses) soirées à nos dernières vacances. Je te remercie d'avoir toujours su m'encourager pendant mes études, j'ai hâte de nos futurs moments passés ensemble.

À Mathilde,

Pour cette belle amitié qui nous lie depuis de nombreuses années maintenant. Pour ton soutien pendant mon cursus universitaire et ton intérêt porté à mes études. Tous les bons moments passés ensemble ont marqué mes années étudiantes. J'espère profondément que tu trouveras rapidement ton bonheur professionnellement.

À Léa,

Pour ces 20 années d'amitié, merci ! Depuis les bancs de l'école Jules Julien, nos parcours scolaires ont pris des chemins très différents mais j'ai toujours trouvé en toi un soutien et un encouragement sans faille pendant mon cursus universitaire. Je suis heureux de pouvoir enfin te rattraper et boucler pour de bon ma vie étudiante comme tu l'as fait il y a déjà 3 ans de ça.

À Clémence,

Merci pour cette longue amitié qui nous lie depuis plus de quinze ans. Que de chemin parcouru depuis le collège Jean-Moulin ! Notre binôme en PACES est une des clefs de ma réussite. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu as pu m'apporter.

À Come,

Quelle chance d'être tombé sur un gars comme toi en pharma ! Merci pour tous ces souvenirs qui ont marqué ma vie étudiante : des soirées et des weekends en pagaille, des parties de badminton interminables, des siestes à l'Assemblée nationale ou encore de belles randonnées. Si tu n'avais pas retrouvé mes lunettes à Canet, qui sait si je serai là aujourd'hui à rédiger cette thèse ?

À Sami,

Pour ces belles années étudiantes passées à tes côtés. Merci pour tous ces bons moments, nos fou-rires et nos profondes discussions aux effluves alcoolisées. Depuis les soirées-pizza route de Narbonne, « l'eau a coulé sous les ponts » comme on dit entre nous, et aujourd'hui j'ai la chance de pouvoir compter sur notre belle amitié.

À Laura,

Pour notre année VP part, nos soirées beaufs (merci à Bengous aussi), notre gout musical particulièrement proche, notre fusion, notre groupe de musique PAL qui dépasse les frontières, nos vocalises, notre sensibilité à la chaleur, nos potins, nos fou-rires. Merci à toi d'avoir partagé ces belles années avec moi. J'ai beaucoup de chance de pouvoir compter sur une amie comme toi !

À Anaëlle,

Pour tes nombreuses maladies qui ont marqué notre cursus : intolérance à l'alcool, intolérance aux trompettes de la mort, suspicion de gale ou encore lymphangite pour la dernière. Malgré tout ça, ces années universitaires à tes cotés auront été un vrai bonheur, et qu'est-ce qu'on aura rigolé ! Merci à toi pour ton soutien et ta gentillesse sans faille.

À Marion,

Pour ta gentillesse, ton altruisme, pour tes bourdes aussi, et pour tous ces bons moments passés ensemble. L'amitié qui nous lie aujourd'hui est aussi vive que le feu allumé à Caussou pour les 150 ans des Escande. Merci à toi de m'avoir supporté pendant nos belles années étudiantes.

À Mickael Aimar,

Un super collègue devenu un ami, merci pour tous les moments passés à Brienne et ailleurs ! Les fiertés de la honte, les coups au Saint des seins, ton tir légendaire au beerpong. À l'officine, j'ai appris à tes côtés notamment dans ta façon d'être au comptoir si chaleureuse et humaine. Tu sais qu'un jour on bossera à nouveau ensemble, c'est certain !

À Rémi,

Le fraté ! Après avoir castré le maïs ensemble sur le plateau du Bugat, les années étudiantes à tes cotés auront été un plaisir. Toujours en cannes pour n'importe quelle soirée, on ne s'est pas tiré vers le haut l'un et l'autre, et malgré ta mauvaise influence, je vais être docteur avant toi !

À Mathieu,

Pour notre réussite partagée avec Clémence en PACES, qui me mène à cette thèse aujourd'hui, et pour tous les bons moments passés ensemble depuis. Toujours la joie de vivre, toujours prêt à dégainer le fameux jeu du rond ou à s'écrier « menteur ! » quand il faut. Tu vois que nos parties de babyfoot à la bibliothèque portent leur fruit aujourd'hui !

À Cam et Kyle,

Pour votre aide précieuse dans la traduction de l'abstract, merci pour votre réactivité et vos corrections pertinentes.

À l'AEPT et sa présidente en 2016-2017 Sophie Filippi,

Merci pour cette année associative, ce mandat de Vice-président en charge des partenaires partagé avec Laura Fabre. Quelle belle expérience !

À l'équipe de la Pharmacie Louis Plana,

Merci à vous d'avoir rendu mon stage de fin d'études si enrichissant, tant sur le plan professionnel qu'humain. Merci Christine pour ta simplicité et ton sens inné de l'informatique, Domi pour ta générosité et tes bons tuyaux, Sandrine pour ta bonne humeur sans faille, Séverine pour tes déboires et les bronchades acceptées jour après jour. J'espère de tout cœur avoir l'occasion de revenir travailler dans cette belle équipe !

À Josette,

Quel plaisir d'avoir pu travailler à tes côtés à la Pharmacie de Brienne ! Malgré ton grand âge, tu descends le mojito à une vitesse qui ferait rougir bon nombre d'étudiants. Merci pour tes conseils, pour ton écoute et pour ta bienveillance. N'oublie pas que tu m'as promis de venir t'occuper des rejets quand je serai titulaire !

À Mme Ligeard et Mme Patry,

Merci à vous pour cette première expérience professionnelle. J'ai pris goût au métier dans votre officine, une officine de quartier, une patientèle chaleureuse, un environnement médical agréable. Mes après-midis passées à la Pharmacie de Brienne ont souvent mis en relief la théorie apprise à la faculté. J'ai eu la chance d'avoir très rapidement des responsabilités et je vous remercie grandement pour la confiance que vous m'avez accordée.

À Estelle Dunyach,

Tu m'as tout de suite fait confiance à mon arrivée à Echillais. Mes remplacements effectués dans ton officine ont été très enrichissants. C'était un plaisir d'échanger avec toi sur notre vision commune du métier et sur notre rôle de professionnel de santé. Je ne te souhaite que de belles choses pour la suite !

À Virginie et Alexia,

Merci pour votre gentillesse et ces fous-rires qui rendaient la pause de midi si agréable à la pharmacie d'Echillais ! Vous avez marqué mon expérience en Charente-Maritime, travailler à vos côtés aura été un plaisir.

À Samia,

Tu as été un modèle pour moi à la Pharmacie de Brienne et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci de m'avoir transmis ta rigueur, tes compétences et ton approche du patient.

À tous les collègues qui ont croisés ma route et avec qui ça a été un plaisir de travailler :

Anaïs, Tatiana et Fanny à la Pharmacie des Oiseaux de Mer, Estelle et Marie-Claude à la Pharmacie Bonneville, Violène à la Pharmacie de Montpezat, Hubert, Camille et Audrey à la Pharmacie de Brienne, Mimi à la Pharmacie d'Echillais.

Je dédie cette thèse à ma mamie Lulu, partie trop tôt. D'où tu es, j'espère que tu veilles sur moi et que tu es fière de ce que je suis devenu.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	14
Liste des figures	17
Liste des tableaux	18
Introduction	19
I. Quel est l'antidépresseur prescrit ?.....	22
A. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).....	22
1. Indications	22
2. Effets indésirables	23
3. Précautions d'emploi et contre-indications	24
4. Mécanisme d'action	26
5. Pharmacocinétique	27
6. Variabilité de la réponse	28
B. Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA).....	29
1. Indications	30
2. Effets indésirables	30
3. Précautions d'emploi et contre-indications	30
4. Mécanisme d'action	32
5. Pharmacocinétique	33
6. Variabilité de la réponse	34
C. Tricycliques.....	34
1. Indications	35
2. Effets indésirables	35
3. Précautions d'emploi et contre-indications	37
4. Mécanisme d'action	38
5. Pharmacocinétique	39
6. Variabilité de la réponse	41

D.	Antagonistes α 2-adrénergiques	41
1.	Indications	41
2.	Effets indésirables	42
3.	Précautions d'emploi et contre-indications	42
4.	Mécanisme d'action	42
5.	Pharmacocinétique	43
6.	Variabilité de la réponse	44
E.	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO).....	44
1.	Indications	44
2.	Effets indésirables	44
3.	Précautions d'emploi et contre-indications	45
4.	Mécanisme d'action	46
5.	Pharmacocinétique	46
F.	Autres Antidépresseurs	47
1.	Indications	47
2.	Effets indésirables	47
3.	Précautions d'emploi et contre-indications	48
4.	Mécanisme d'action	49
5.	Pharmacocinétique	50
6.	Variabilité de la réponse	51
II.	Les situations à risque	51
A.	La primo-prescription de l'antidépresseur	51
1.	Evaluation de la sévérité de l'EDC et du risque suicidaire.....	51
2.	L'adhésion thérapeutique.....	53
3.	L'instauration du traitement.....	54
4.	La « levée d'inhibition »	54
5.	Co-prescription anxiolytique/antidépresseur	55
6.	Choix d'un traitement antidépresseur.....	56
7.	Suivi et durée de traitement	57

B.	L'arrêt du traitement	58
1.	Syndrome de sevrage.....	58
2.	L'arrêt progressif.....	59
3.	Psychiatrienet : un outil utile à l'officine.....	60
C.	Le sujet âgé	61
1.	Pharmacocinétique des antidépresseurs	62
2.	Synthèse des modalités d'optimisation thérapeutique des antidépresseurs	62
3.	Choix et suivi du traitement.....	64
D.	La femme enceinte ou allaitante	64
1.	Synthèse des recommandations chez la femme enceinte ou allaitante.....	64
2.	Risques liés à l'utilisation des ISRS pendant la grossesse.....	66
3.	En pratique	67
III.	Les objectifs de l'étude	68
	Matériels et méthodes	69
I.	Enquête : « dispensation des antidépresseurs à l'officine »	69
A.	Type d'étude	69
B.	Sélection de la population	69
C.	Elaboration de l'enquête	69
D.	Diffusion de l'enquête	70
II.	Fiche-reflexe « dispensation des antidépresseurs à l'officine ».....	72
A.	Caractéristiques de l'outil	72
B.	Structure et composition de la fiche réflexe	72
C.	Versions de la fiche réflexe	75
III.	Analyses statistiques.....	75
	Résultats	76
I.	Résultats de l'enquête	76
A.	Description des participants	76
B.	Attitude générale vis-à-vis du patient sous antidépresseur	77
C.	Mise en situation : primo prescription, renouvellement et situation de détresse ..	79

1. Cas d'une primo prescription	79
2. Cas d'un renouvellement d'ordonnance d'antidépresseur	81
3. Situation de détresse au comptoir.....	82
D. Evaluation des connaissances sur les antidépresseurs	83
1. Autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs	83
2. Questionnaires à choix multiples pour évaluer les connaissances des participants	84
E. Outils pour améliorer la dispensation des antidépresseurs et proposition d'une fiche réflexe	86
F. Pour aller plus loin : vers des entretiens personnalisés avec les patients sous antidépresseurs ?.....	86
II. Fiche réflexe	88
Discussion.....	94
Conclusion	97
Annexes	98
Bibliographie	116

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC = Autorisation d'Accès Compassionnel

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS = Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT = ALanine AminoTransférase

ANSM = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT = ASpartate AminoTransférase

ASC = Aire Sous la Courbe

AVK = AntiVitamine K

BDI-II = *Beck Depression Inventory-II*

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

Ca = Calcium

CBIP = Centre Belge d'information Pharmacothérapeutique

CIM-11 = Classification Internationale des Maladie onzième révision

CNOP = Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

Comp. = Comprimé

Comp. Séc. = Comprimé Sécable

Comp.sec.orod = Comprimé sécable orodispersible

CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV = Centre Régional de PharmacoVigilance

CYP = CYtochrome P450

DCI = Dénomination Commune Internationale

DPC = Développement Professionnel Continu

DREES = Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DSM-5 = Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux - cinquième édition

ECG = ElectroCardioGramme

EDC = Episode Dépressif Caractérisé

EM = *Extensive Metabolizer*

ESPT = Etat de Stress Post Traumatique

GAF = Glaucome à Angle Fermé

Gél = Gélule

H1 = récepteur à l'Histamine 1

HAS = Haute Autorité de Santé

HDRS = *Hamilton Depression Rating Scale*

IFOP = Institut Français d'Opinion Publique

IM = *Intermediate Metabolizer*

IMAO = Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

INPES = Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IRSNA = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

JAMA = *Journal of the American Medical Association*

LP = Libération Prolongée

M1 = récepteur Muscarinique 1

MADRS = *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*

MAO-A = MonoAmine Oxydase de type A

MAO-B = MonoAmine Oxydase de type B

MHD = Mesures Hygiéno-Diététiques

Na = Sodium

NAT = Transporteur de la NorAdrénaline

NMDA = acide N-Méthyl-D-Aspartique

ODV = O-DéméthylVenlafaxine

OR = *Odds Ratio*

p-GP = *permeability-Glyco Protein*

PHQ9 = *Patient Health Questionnaire 9*

PIC = *Psychiatrie Information Communication*

PM = *Poor Metabolizer*

QCM = *Question à Choix Multiple*

QR Code = *Quick Reponse Code*

RCP = *Résumé des Caractéristiques du Produit*

RCPG = *Récepteur Couplé à une Protéine G*

REIPO = *Réseau d'Enseignement et d'Innovation pour la Pharmacie d'Officine*

SERT = *Transporteur de la SERotonine*

SFPC = *Société Française de Pharmacie Clinique*

SIADH = *Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique*

Sol.buv = *Solution buvable*

STP = *Suivi Thérapeutique Pharmacologique*

TOC = *Trouble Obsessionnel Compulsif*

UM = *Ultrarapid Metabolizer*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Différences d'opinions concernant la dépression en France (N = 2041) – INPES 2005 (3).....	20
Figure 2 - Synapses et ISRS	26
Figure 3 - Synapses et IRSNA.....	32
Figure 4 - Synapses et tricycliques	38
Figure 5 - Synapses et Antagonistes α 2-adrénérgiques	43
Figure 6 - Efficacité et acceptabilité des antidépresseurs (76).....	57
Figure 7 - Switch d'antidépresseur sur psychiatrienet (84)	60
Figure 8 - Arrêt de l'Escitalopram sur psychiatrienet (84).....	61
Figure 9 - Nombre de participants à l'enquête en fonction de la date (N = 579).....	76
Figure 10 – Frein ou difficulté supplémentaire pour engager la discussion en fonction du rôle dans l'officine (N = 579).....	78
Figure 11 - Frein ou difficulté supplémentaire pour engager la discussion avec le patient en fonction du nombre d'années d'expérience en officine (N = 579).....	79
Figure 12 - Réponse à la question « vous ouvrez la discussion sur la maladie et le traitement du patient » (N = 579).....	79
Figure 13 – Réponse à la question « Un patient vous présente une ordonnance avec un antidépresseur. A la lecture de la carte vitale, vous n'avez pas d'historique. Vous demandez au patient s'il s'agit d'une primo-prescription » (N = 579).....	80
Figure 14 - Cas d'une primo-prescription d'antidépresseur : sujets abordés par le professionnel de santé au comptoir de l'officine (N = 579).....	81
Figure 15 - Cas d'un renouvellement d'ordonnance d'antidépresseur : sujets abordés par le professionnel de santé au comptoir de l'officine (N = 579).....	82
Figure 16 - Situation de détresse au comptoir	83
Figure 17 - Autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs (N = 579)	84
Figure 18 - Note attribuée par les participants au contenu de la fiche réflexe	89
Figure 19 - Note attribuée par les participants à l'aspect visuel de la fiche réflexe.....	89
Figure 20 - Diagramme radial des propositions d'amélioration de la fiche réflexe à propos de son contenu.....	90
Figure 21 - Diagramme radial des propositions d'amélioration de la fiche réflexe à propos de son aspect visuel et de sa clarté.....	91
Figure 22 - Fiche réflexe (version 2).....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Les ISRS - Résumé des caractéristiques du produit - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (7–12)	22
Tableau 2 - Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique(16)	24
Tableau 3 - ISRS substrats des CYP (20)	29
Tableau 4 - Les IRSNA - Résumé des Caractéristiques du Produit - ANSM (26–28).....	30
Tableau 5 - Absorption des IRSNA (13)	33
Tableau 6 - Elimination des IRSNA (13)	34
Tableau 7 - Les tricycliques - Résumé des Caractéristiques du Produit - ANSM (32–39)	35
Tableau 8 - Antidépresseurs tricycliques - Profil de tolérance et létalité en cas d'overdose (41)	36
Tableau 9 - Cibles pharmacologiques des tricycliques (43)	39
Tableau 10 - Demi-vie d'élimination des tricycliques (43)	40
Tableau 11 - Cytochromes et tricycliques (20).....	41
Tableau 12 - Les Antagonistes α 2-adrénergiques - Résumé des Caractéristiques du Produit - ANSM (45,46)	41
Tableau 13 - Les IMAO - Résumé des Caractéristiques du Produit - ANSM (49–52)	44
Tableau 14 - Autres Antidépresseurs - Résumé des Caractéristiques du Produit - ANSM (53–56).....	47
Tableau 15 - Calendrier des dosages hépatiques de l'Agomélatine (53)	48
Tableau 16 - Pharmacocinétique des autres Antidépresseurs (13).....	50
Tableau 17 - Différentes intensités de l'EDC (30,58)	52
Tableau 18 - Complications liées à l'utilisation des ISRS pendant la grossesse (96).....	67
Tableau 19 - Description des participants à l'enquete (n = 579)	77
Tableau 20 - Réponse à la question « Un patient vous présente une ordonnance avec un antidépresseur. A la lecture de la carte vitale, vous n'avez pas d'historique. Vous demandez au patient s'il s'agit d'une primo-prescription » en fonction du rôle du participant dans l'officine, de son expérience et du secteur de l'officine	80
Tableau 21 - Réponse à la question « pensez-vous que des entretiens personnalisés soient envisageables avec des patients sous antidépresseur ? » en fonction du rôle du participant dans l'officine et de son expérience	87

INTRODUCTION

Une séparation, des difficultés au travail, une perte d'emploi, une mauvaise hygiène de vie, un isolement social etc., la dépression est la pathologie psychiatrique la plus fréquente pouvant avoir des répercussions importantes sur la vie familiale, professionnelle ou sociale. L'incidence de cette maladie ne cesse d'augmenter, pourtant elle reste trop peu acceptée et comprise par la société. Une des principales causes des 703 000 suicides par an dans le monde (1), la dépression reste un problème majeur de santé publique.

La dépression est définie dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-5) (2) par au moins un des deux symptômes suivants présent toute la journée et presque tous les jours :

- **Humeur dépressive** signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
- **Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir** (anhédonie) pour toutes ou presque toutes les activités.

Associée à au moins quatre des symptômes suivants :

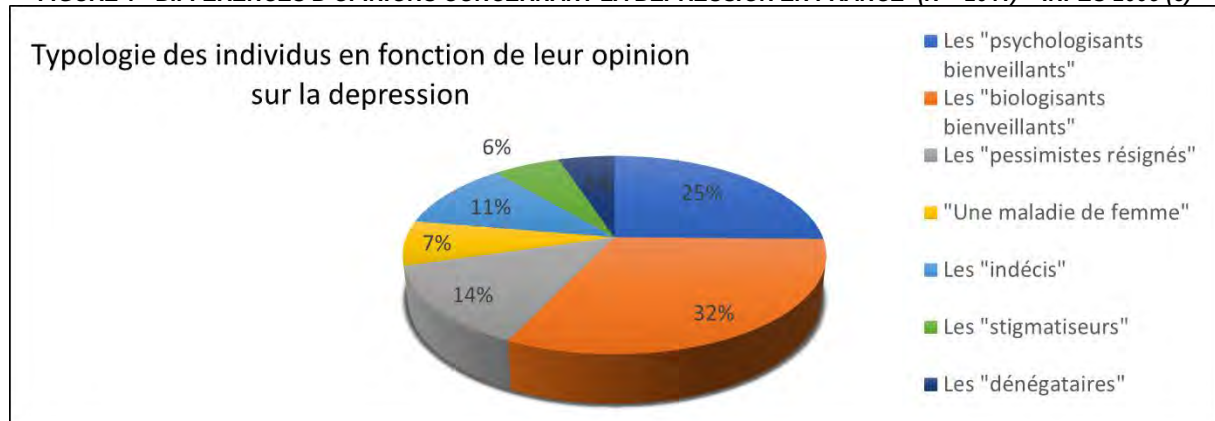
- **Perte ou gain de poids significatif** (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
- **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
- **Agitation ou ralentissement psychomoteur** presque tous les jours.
- **Fatigue ou perte d'énergie** tous les jours.
- **Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée** (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- **Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision** presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- **Pensées de mort récurrentes** (pas seulement une peur de mourir), **idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.**

Ces symptômes vont être présents pendant au moins deux semaines et vont induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social et professionnel.

Pour comprendre la difficulté du pharmacien d'officine pour la prise en charge du patient sous antidépresseur, il est intéressant de s'intéresser à la perception de cette maladie dans la

société actuelle. L'enquête ANADEP « la dépression en France » (3) réalisée par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) en 2005 classe les individus selon leur opinion sur la dépression.

FIGURE 1 - DIFFERENCES D'OPINIONS CONCERNANT LA DEPRESSION EN FRANCE (N = 2041) – INPES 2005 (3)



L'enquête distingue sept typologies d'individus selon leur opinion sur la dépression :

- Les « **psychologisants bienveillants** » représentant un quart de la population (25%) ne reconnaissent pas de cause biologique ou physiologique à la dépression. La souffrance morale leur apparaît légitime mais ils n'associent pas totalement la dépression à une pathologie.
- Presque un tiers de la population (32%) est composé par des « **biologisants bienveillants** ». Dans cette partie de la population, les causes biologiques ou physiologiques sont évoquées par tous les membres pour expliquer la dépression.
- Le groupe des « **pessimistes résignés** » (13,4 % des individus) est caractérisé par une grande majorité d'individus opposés à l'idée que l'on puisse guérir de la dépression. Ils revendiquent tous le droit à « aller mal ». Ils sont nombreux à avoir vécu un épisode dépressif récent. On peut déceler dans cette catégorie les conséquences de la dépression elle-même : une vision négative sur le pronostic (pessimisme) et la volonté « d'être compris et accepté » dans son état (résignation).
- 7 % des individus affirment que la dépression est « **une maladie de femme** ». Ils considèrent que faire une dépression est un signe de faiblesse face aux événements de la vie, les femmes étant pour eux le sexe « faible ». Les individus concernés par ce groupe sont souvent des femmes, des personnes âgées de 65 ans ou plus et des individus ayant un niveau d'études inférieur au baccalauréat.
- Plus d'une personne sur dix fait partie des « **indécis** » n'ayant pas ou peu d'opinion sur le sujet. Les auteurs de l'étude notent la part élevée d'indécis (11% des individus) comparativement à d'autres études d'opinion, bien que ce profil soit assez classique dans les enquêtes d'opinion.

- Les « **stigmatisateurs** » (6,1 % des individus) regroupent les individus qui ne reconnaissent pas de légitimité à la dépression. Pour eux plus que pour les autres, on n'a pas « le droit d'aller mal » et une personne dépressive est une personne qui n'a pas de volonté. D'autre part, ils sont nombreux à penser qu'il est risqué de parler de sa dépression à son médecin généraliste. Ce groupe est en majorité composé d'hommes âgés de 55 ans ou plus et de personnes ayant un niveau d'études inférieur au baccalauréat.
- Enfin, les « **dénégateurs** » représentent plus de 5 % des individus. Ils rejettent souvent le caractère pathologique de la dépression et surtout la souffrance endurée par les proches d'une personne dépressive. Il s'agit plus souvent de jeunes de moins de 20 ans et de sujets ayant un niveau d'études inférieur au baccalauréat.

L'enquête ANADEP illustre les pudeurs et les préjugés qui persistent dans notre société sur les maladies mentales, bien que 13,5% des personnes âgées de 15 ans ou plus vivant en France déclarent des symptômes évocateurs d'un état dépressif en 2020 d'après la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) (4). Dans une société où tout doit être contrôlé, consulter un psychiatre est souvent vécu comme un aveu de faiblesse, et se soigner avec des antidépresseurs comme un tabou. Ce terrain complexifie l'approche du patient sous antidépresseur par le pharmacien d'officine. Cela peut être un frein à la discussion et nous nous devons d'individualiser l'approche psychologique du patient. En fonction de son ressenti et de sa vision des choses, chaque patient doit être abordé différemment. Le pharmacien doit trouver les mots justes pour construire une discussion positive. Il faut employer les bons termes, peser ses mots, être à l'écoute et adapter son discours en fonction de l'évolution de la maladie.

Après avoir pris conscience d'une approche psychologique délicate et individualisée, la base de notre dispensation pharmaceutique doit reposer sur des connaissances solides du médicament. Le pharmacien doit savoir répondre à tout questionnement du patient, du mécanisme d'action pharmacologique aux effets indésirables, des modalités de prise aux contre-indications (5). Toute situation particulière (personne âgée, femme enceinte, primo-prescription, etc.) doit alerter le pharmacien.

I. QUEL EST L'ANTIDEPRESSEUR PRESCRIT ?

A. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les ISRS sont les antidépresseurs les plus prescrits, ayant montré un bon profil de tolérance et une efficacité ciblée (6).

TABLEAU 1 - LES ISRS - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM) (7-12)

Dénominations Communes Internationales (DCI)	Spécialités	Présentations	Posologies
Citalopram	SEROPRAM®	Comp. Séc. 20mg	20 à 60mg/j Dose initiale 10 à 20mg/j
		Sol. Buv. 40mg/ml	16 à 48mg/j
Escitalopram	SEROPLEX®	Comp. 5mg Comp. Séc. 10mg Comp. Séc. 15mg Comp. Séc. 20mg	10 à 20mg/j Dose initiale 5mg/j
		Sol. Buv. 20mg/ml	
Fluoxétine	PROZAC®	Gél. 20mg Sol. Buv. 20mg/5ml Comp. Orod. 20mg	20 à 60mg/j
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®	Comp. Séc. 50mg Comp. Séc. 100mg	100 à 300mg/j
Paroxétine	DEROXAT®	Comp. Séc. 20mg Susp. Buv. 20mg/10ml	20 à 60mg/j
Sertraline	ZOLOFT®	Gél. 25mg Gél. 50mg	50 à 200mg/j

1. Indications

Les ISRS sont indiqués dans (13,14) :

- L'EDC d'intensité modérée et sévère chez l'adulte
- L'EDC chez l'enfant de plus de 8 ans (Fluoxétine)

- Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (Paroxétine, Fluoxétine, Fluvoxamine, Sertraline, Escitalopram)
- Prévention des attaques de panique (Citalopram)
- Les troubles de panique avec ou sans agoraphobie (Paroxétine, Sertraline, Escitalopram)
- Les troubles d'anxiété sociale ou phobie sociale (Paroxétine, Escitalopram, Sertraline)
- Les troubles anxieux généralisés (Paroxétine, Escitalopram)
- Les Etats de Stress Post Traumatiques (ESPT) (Paroxétine, Sertraline)
- La boulimie (Fluoxétine)

2. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables (13) de ces molécules sont les **troubles digestifs** (nausées, vomissements, constipation), qui régressent habituellement après quelques jours de traitement. Des **insomnies** sont décrites ainsi que des **céphalées**, des **accès hypersudatifs**, des **troubles sexuels** (baisse de la libido, trouble de l'éjaculation) et une **prise de poids**.

L'arrêt brutal d'un ISRS, en particulier la Paroxétine qui a une courte demi-vie d'élimination peut entraîner un **syndrome de sevrage**.

Le Citalopram et l'Escitalopram induisent un **allongement dose-dépendant de l'intervalle QT**. Ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et en association avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT (risque de torsades de pointe et de mort subite).

A l'initiation du traitement et pendant les premières semaines, il peut y avoir un risque accru de passage à l'acte suicidaire (**risque de levée d'inhibition**).

Une **hyponatrémie** peut apparaître avec la prise d'ISRS (15). C'est un effet indésirable fréquent (22% des patients âgés de 60 ans et plus) et potentiellement dangereuse. Le délai d'apparition de cet effet indésirable se situe entre deux et trois semaines.

Elle peut avoir pour cause le Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique (SIADH). Cliniquement, l'hyponatrémie se traduit par :

- Des céphalées, une vision trouble, de la fatigue
- Des tremblements musculaires et crampes
- Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée)
- Une hypersalivation

- Une agitation et des troubles du sommeil
- Des symptômes plus sévères : confusion, convulsion par œdème cérébral, coma et décès.

On observe une normalisation à l'arrêt du traitement couplé à une restriction hydrique et un régime normo-sodé.

Le **syndrome sérotoninergique** est un effet indésirable rare mais potentiellement grave avec mise en jeu du pronostic vital (16). Il apparaît surtout si l'antidépresseur est associé à une autre molécule sérotoninergique. Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique sont résumés par une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neuromusculaires et végétatives présentée dans le *tableau 2*.

TABLEAU 2 - CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME SEROTONINERGIQUE(16)

Critères diagnostics (d'après Ramdoski et al.).	
1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)	
Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<i>État mental</i>	
Trouble de la conscience	Agitation
Humeur élevée	Insomnie
Trouble de la vigilance/Coma	
<i>Symptômes neurologiques</i>	
Myoclonies	Ataxie
Tremblements	Mydriase
Frissons	Akathisie
Rigidité	
Hyperréflexie	
<i>Symptômes végétatifs</i>	
Fièvre	Tachycardie
Sueur	Tachypnée/dyspnée
	Diarrhées
	Hyper/hypotension
2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues	
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique	

3. Précautions d'emploi et contre-indications

Il faut être prudent lors des associations suivantes (13) :

- **ISRS + Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) / Antiagrégants plaquettaires / Anticoagulants** : augmentation du risque hémorragique. En réduisant la quantité de sérotonine à l'intérieur des plaquettes sanguines, les antidépresseurs affectent leurs propriétés hémostatiques (17). Les ISRS augmentent également

l'activité des anticoagulants métabolisés par le CYP2D6 (Warfarine par exemple) d'où la nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR avec les AntiVitamines K (AVK).

- **ISRS + médicaments sérotoninergiques** (L-tryptophane, Triptans, Tramadol, Lithium, préparations à base de Millepertuis, Fentanyl) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique nécessitant une surveillance clinique et biologique (18).
- **ISRS + substrats du cytochrome P 2D6 (CYP2D6)** dont le Tamoxifène et son métabolite actif l'Endoxifène (19), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, certains bêtabloquants (dont le Carvédilol, Metoprolol, Nebivolol et Propranolol), la Chlorphéniramine, le Diltiazem, la Flécainide et le Metoclopramide (20) : risque de surdosage du médicament métabolisé par le CYP2D6 car les ISRS sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP2D6.
- **Fluoxétine + insuline/hypoglycémiantes oraux** : adaptations posologiques nécessaires à l'instauration ou à l'arrêt du traitement antidépresseur.
- **ISRS + jus de pamplemousse** (inhibiteur du CYP3A4) : risque de surdosage de l'ISRS métabolisé par le CYP3A4 et surrisque d'effets indésirables.
- **ISRS + alcool** : augmentation de l'effet dépresseur central (association déconseillée).

En cas de **virage maniaque franc**, le traitement par ISRS devra être interrompu.

Chez les **patients épileptiques** ou ayant des antécédents d'épilepsie, la prise d'un ISRS peut abaisser le seuil épileptogène.

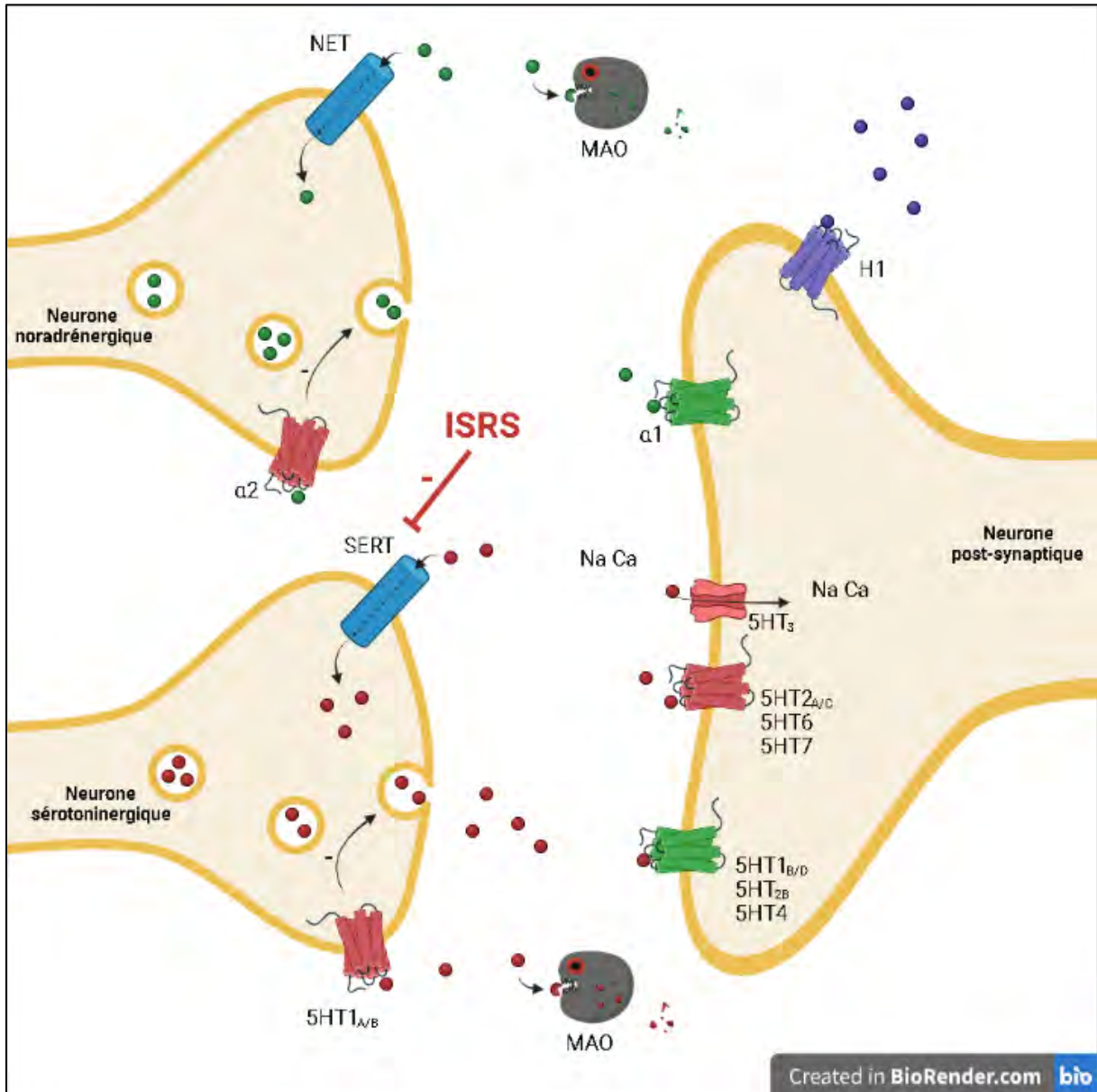
Chez les patients présentant un **glaucome à angle fermé** (GAF), l'ISRS devra être utilisé avec prudence, de rares cas d'aggravation de glaucome ayant été observés.

Les principales contre-indications sont :

- **ISRS + IMAO (Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase)** : risque majeur de syndrome sérotoninergique
- **Citalopram/Escitalopram + insuffisance rénale sévère**
- **Citalopram/Escitalopram + autre médicament qui allonge l'intervalle QT**

4. Mécanisme d'action

FIGURE 2 - SYNAPSES ET ISRS



Un **déficit en sérotonine** serait un des mécanismes impliqués dans la dépression. Les ISRS augmentent très rapidement les concentrations de sérotonine intrasynaptique notamment en **bloquant le transporteur membranaire SERT** en présynaptique, transporteur responsable de la recapture de la sérotonine. Cependant, leurs effets thérapeutiques ne sont pas immédiats. « L'hypothèse du récepteur monoaminergique » pourrait expliquer ces effets retardés. La dépression serait causée par une **up-régulation des récepteurs monoaminergiques pré-synaptiques** (5HT_{1A/B}), l'effet des ISRS serait donc lié à une **down-régulation de ces mêmes récepteurs** (21,22).

Hormis le récepteur ionotrope 5-HT₃, tous les récepteurs sérotoninergiques sont des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG). Les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₅ sont couplés à

une protéine Gi (inhibiteurs) tandis que les sous-types de récepteurs 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ ou 5-HT₂ sont couplés à une protéine Gs (stimulateurs) ou Gq.

En présynaptique, il existe deux sous-types d'autorécepteurs. Le 5-HT_{1A} se situe au niveau somatodendritique alors que le 5-HT_{1B} se trouve proche de la fente synaptique. Ces récepteurs étant couplés à une protéine Gi (inhibitrice) activant un canal potassique, leur activation freine alors l'activité électrique, le seuil d'excitabilité augmente et la synthèse et la libération de sérotonine diminue.

Quand un ISRS bloque la SERT, une quantité élevée de sérotonine s'accumule dans la synapse. Cette grande disponibilité du neurotransmetteur entraîne une down-régulation des récepteurs présynaptiques inhibiteurs (5HT_{1A/B}), au point de les désensibiliser. L'évolution dans le temps de cette désensibilisation est corrélée avec l'apparition de l'action thérapeutique des ISRS, entre 2 et 4 semaines après l'initiation du traitement (22).

Cette désensibilisation des récepteurs présynaptiques entraîne une augmentation de la concentration de sérotonine intrasynaptique. La sérotonine présente dans la fente synaptique permet d'activer ou de bloquer différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. Les différentes études précliniques ont montré que l'activité antidépressive est due à une activation des récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} et 5-HT₄ et un blocage des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ (23).

Les ISRS sont relativement sélectifs et ont peu d'effets sur d'autres récepteurs monoaminergiques.

5. Pharmacocinétique

a) Absorption

Les ISRS sont bien absorbés par voie orale. La Fluoxétine, la Paroxétine, la Sertraline et la Fluvoxamine subissent un effet de premier passage hépatique, ce qui réduit leur biodisponibilité.

La biodisponibilité des gélules de Sertraline étant augmentée en présence d'aliments, il est recommandé d'administrer la Sertraline pendant les repas (12).

b) Distribution

Les ISRS sont très largement distribués dans les tissus. La dose qui reste dans le compartiment plasmatique est très faible selon les résultats pharmacocinétiques. Aux concentrations thérapeutiques, plus de 95% du principe actif est fixé aux protéines plasmatiques (11).

c) Métabolisation

Les ISRS sont métabolisés par de multiples voies dont les Cytochromes P450, et sont substrats de la permeability-GlycoProtein (p-GP).

d) Elimination

La Fluoxétine a une demi-vie d'élimination de 4 à 6 jours, et la Norfluoxétine (métabolite actif de la Fluoxétine) de 4 à 16 jours. Les autres ISRS ont une demi-vie d'élimination beaucoup plus courte, qui varie de 17 à 36 heures.

6. Variabilité de la réponse

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la réponse aux antidépresseurs. L'âge, la polymédication, le sexe, la consommation de tabac sont des facteurs de variabilité connus (24).

Chez le sujet âgé, le métabolisme des ISRS est modifié (13).

Chez les patients ayant une fonction hépatique perturbée, le métabolisme des ISRS est sensiblement modifié.

De même, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de paroxétine sont augmentées.

Les facteurs génétiques expliquent à eux seuls 50% de la variabilité de la réponse aux antidépresseurs. Dans la pharmacocinétique des ISRS, les cytochromes P450 (CYP450) et la p-GP jouent un rôle important dans la variabilité de la réponse (25).

a) ISRS substrats des CYP

Le gène qui code pour le CYP2D6 présente un polymorphisme élevé (24,25) et une activité enzymatique variant de 1 à 200%. Les individus peuvent être classés selon leur activité enzymatique en quatre groupes : les « métaboliseurs ultrarapides » (UM), les « bons métaboliseurs (EM), les « métaboliseurs intermédiaires » (IM) et les « métaboliseurs lents (PM). Il existe une variabilité interethnique connue : 10 à 15% des caucasiens sont métaboliseurs intermédiaires, un chiffre qui peut monter à plus de 50% chez les individus asiatiques, 1 à 10% des caucasiens sont métaboliseurs lents, alors que l'on retrouve plus de 30% de métaboliseurs lents dans certaines populations d'Afrique ou du Moyen Orient. Cette variabilité génétique du CYP2D6 entraîne une variabilité des concentrations plasmatiques pouvant atteindre un facteur 40 pour des posologies similaires.

Le gène qui code pour le CYP2C19 est aussi sujet à un polymorphisme et à une variabilité interethnique.

TABLEAU 3 - ISRS SUBSTRATS DES CYP (20)

ISRS substrats des CYP (Cytochromes P450)		
Molécules	CYP majoritaires	CYP minoritaires
Citalopram	2C19, 3A4	2D6
Escitalopram	2C19, 3A4	2D6
Fluoxétine	2C9, 2D6	2C19, 3A4
Fluvoxamine	2D6	1A2
Paroxétine	2D6	2B6, 2C9, 2C19
Sertraline	2B6	2C19, 2D6, 3A4

b) ISRS substrat de la p-GP

La p-GP est une protéine de transport que l'on trouve dans de nombreux tissus. Son rôle est d'expulser les médicaments hors des cellules, notamment au niveau du système nerveux central où elle diminue la concentration du médicament. Le gène qui l'exprime ABCB1 est lui aussi sujet à une forte variabilité interindividuelle. En l'absence d'une p-GP pleinement fonctionnelle, l'exposition du système nerveux central est augmentée, autrement dit l'effet thérapeutique augmente ainsi que le risque d'effets indésirables.

Aussi, il convient d'être prudent dans le cadre de polymédication, plusieurs médicaments substrats de la p-GP vont interagir et peuvent entraîner un surdosage et des effets indésirables.

Parmi les ISRS, l'Escitalopram, la Fluvoxamine et la Sertraline sont substrats de la p-GP (20).

B. Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA)

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

TABLEAU 4 - LES IRSNA - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ANSM (26-28)

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Duloxétine	CYMBALTA®	Gél. Gastro résistante 30mg Gél. Gastro résistante 60mg	60 à 120mg/j
Milnacipran	IXEL®	Gél. 25mg Gél. 50mg	100mg/j
Venlafaxine	EFFEXOR®	Comp. 37,5mg LP Comp. 75mg LP Comp. 150mg LP Comp. 225mg LP Gél. 37,5mg LP Gél. 75mg LP	25 à 225mg/j

1. Indications

Les IRSNA sont indiqués dans (13,14) :

- L'EDC d'intensité modérée et sévère chez l'adulte
- La prévention des récurrences d'EDC (Venlafaxine)
- Le trouble d'anxiété sociale ou phobie sociale (Venlafaxine)
- Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques (Duloxétine)
- Les troubles de panique avec ou sans agoraphobie (Venlafaxine)
- Le trouble anxieux généralisé (Venlafaxine, Duloxétine)

2. Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables des IRSNA (13) est principalement identique aux effets indésirables des ISRS auxquels s'ajoutent des hypertensions artérielles doses dépendantes, des tachycardies et des troubles du rythme (29).

Il y a un syndrome de sevrage plus fréquent qu'avec les ISRS (excepté la Paroxétine) (30).

Le Milnacipran présente des effets indésirables urinaires plus fréquents que la Venlafaxine.

3. Précautions d'emploi et contre-indications

Les précautions d'emploi prises avec les ISRS doivent être respectées avec les IRSNA.

a) Précautions d'emploi spécifiques aux IRSNA

Les IRSNA sont **déconseillés chez l'enfant et l'adolescent** de moins de 18 ans. Des tentatives de suicide, des idées suicidaires, de l'agressivité, des comportements d'opposition et de colère ont été observés au cours des études cliniques. Aussi, il n'existe aucune donnée

d'effet à long terme (sur la croissance ou sur le développement cognitif) chez l'enfant et l'adolescent (26).

La Duloxétine peut être associée à une **augmentation de la pression artérielle**. Les patients présentant une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie doivent être surveillés, notamment pendant le premier mois de traitement.

La Venlafaxine peut entraîner une **augmentation de la fréquence cardiaque** et des cas **d'arythmie cardiaque fatale** ont été rapportés. **La cholestérolémie** doit également être surveillée, une personne sur 20 a vu son cholestérol augmenter de façon significative dans les études versus placebo (28).

b) Associations déconseillées

Les associations suivantes sont déconseillées :

- **Milnacipran + adrénaline/noradrénaline**, risque d'hypertension paroxystique accompagnée de trouble du rythme. Si l'adrénaline est nécessaire, il est recommandé de limiter l'apport à 0,1mg/10min et 3mg/h (27).
- **Milnacipran + Clonidine et apparentés**, risque d'inhibition de l'effet antihypertenseur de la Clonidine.

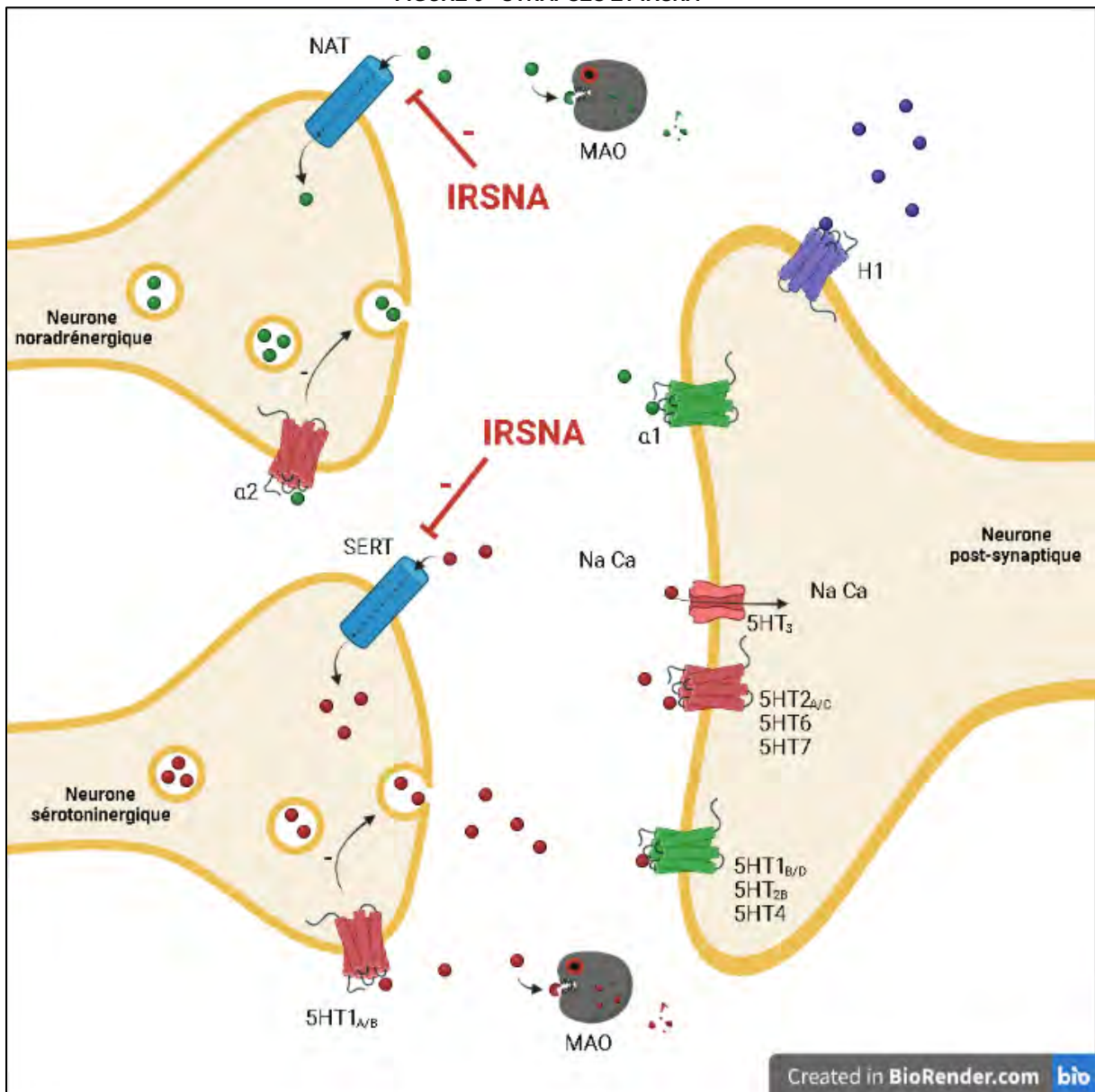
c) Contre-indications

Les associations suivantes sont contre-indiquées :

- **IRSNA + IMAO** : risque de syndrome sérotoninergique
- **Milnacipran + Digoxine** : risque de potentialisation des effets hémodynamique
- **Milnacipran + agonistes 5HT_{1D} (triptans)** : risque d'hypertension artérielle, par addition d'effets sérotoninergiques. Il est recommandé de respecter un délai d'une semaine entre l'arrêt du Milnacipran et le début du traitement par les triptans.
- **Duloxétine + inhibiteurs puissants du CYP1A2** (Fluvoxamine, Ciprofloxacine) : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques
- **Duloxétine + insuffisance hépatique**
- **Duloxétine + insuffisance rénale sévère**

4. Mécanisme d'action

FIGURE 3 - SYNAPSES ET IRSNA



Les IRSNA sont des inhibiteurs puissants de la recapture de la sérotonine (inhibition du transporteur SERT) et de la noradrénaline (inhibition du transporteur de la NorAdrénaline NAT) :

- La Venlafaxine inhibe la recapture de sérotonine de façon puissante à faible dose. L'inhibition de la recapture de noradrénaline est modérément puissante seulement à fortes doses (à partir de 150mg/jour).
- La Duloxétine induit une inhibition légèrement plus puissante des SERT par rapport aux NAT.
- Le Milnacipran induit une inhibition légèrement plus puissante des NAT par rapport aux SERT.

Ces médicaments sont dépourvus d'affinité pour les récepteurs muscariniques, α -1 adrénergiques et histaminergiques.

5. Pharmacocinétique

a) Absorption

Les IRSNA sont résorbés par le tractus gastro-intestinal et subissent un effet de premier passage hépatique marqué.

TABLEAU 5 - ABSORPTION DES IRSNA (13)

	Pic plasmatique	Biodisponibilité
Duloxétine	6h (Retardé par la prise d'aliments)	32 à 80% (Moyenne à 50%)
Milnacipran	2h	85% (Non affectée par la prise d'aliments)
Venlafaxine	Forme à libération immédiate : 2h	40 à 45% (Non affectée par les aliments)
	Forme LP : 5,5h	
O-DéméthylVenlafaxine (ODV)	Forme à libération immédiate : 3h	
	Forme LP : 9h	

b) Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est variable :

- La Venlafaxine et l'ODV se lient peu aux protéines plasmatiques (27 à 30%)
- La Duloxétine est liée à 96% environ aux protéines plasmatiques. Elle se lie à l'albumine et à l' α -1 glycoprotéine acide.
- Le taux de liaison du Milnacipran est faible (13%)

c) Métabolisation

Les IRSNA sont fortement métabolisés par le foie.

La Venlafaxine est presque totalement métabolisée par le CYP2D6 en son métabolite actif la O-DéméthylVenlafaxine (ODV). La Venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP2D6. La Venlafaxine est substrat de la p-GP.

La Duloxétine est fortement métabolisée par le CYP1A2 et le CYP2D6 en métabolites inactifs. C'est un inhibiteur du CYP2D6 (20).

Le métabolisme du Milnacipran se fait essentiellement par glucuroconjugaison, sans métabolite actif.

Les posologies sont à adapter si le patient présente une insuffisance hépatique légère ou modérée : demi-dose de Venlafaxine, Duloxétine contre indiquée.

d) Elimination

TABLEAU 6 - ELIMINATION DES IRSNA (13)

	Demi-vie d'élimination
Duloxétine	8 à 17h (en moyenne 12h)
Milnacipran	8h
Venlafaxine	5h
ODV	11h

L'élimination des IRSNA s'effectue essentiellement par voie rénale.

Les posologies sont à adapter en fonction de la Clairance :

- Insuffisance rénale modérée ($30 < \text{Clairance (ml/min)} < 60$) : Demi-dose de Milnacipran.
- Insuffisance rénale sévère ($10 < \text{Clairance (ml/min)} < 30$) : Quart de dose de Milnacipran, demi-dose de Venlafaxine, Duloxétine contre indiquée.

6. Variabilité de la réponse

La Venlafaxine et le Milnacipran présentent une faible variabilité inter-individuelle (27,28).

A propos de la Duloxétine, les données de pharmacocinétique mettent en évidence une importante variabilité inter-individuelle (de l'ordre de 50 % à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au statut de métaboliseur du CYP2D6 (26).

Elle est métabolisée par le CYP1A2, cytochrome codé par un gène qui est induit par les hydrocarbures aromatiques polycycliques produits lors de la combustion du tabac. Chez un patient fumeur, cette interaction peut conduire à une diminution de 50% de la concentration de Duloxétine. Il a été observé lors de sevrages tabagiques chez des patients sous Duloxétine, des effets indésirables dus à un surdosage coïncidant avec l'arrêt du tabac (31).

C. Tricycliques

Les tricycliques (ou imipraminiques) sont les antidépresseurs les plus anciens. Ils furent développés dans les années 1950 et 1960 et tiennent leur nom de leur structure chimique contenant trois cycles. Globalement moins bien tolérés que les autres antidépresseurs, leurs

effets indésirables (toxicité cardio-vasculaire) rendent leur utilisation de plus en plus restreinte (30).

TABLEAU 7 - LES TRICYCLIQUES - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ANSM (32-39)

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Amitriptyline	LAROXYL®	Comp. 25mg Comp. 50mg	25 à 250mg/j
Amoxapine	DEFANYL®	Comp. 50mg Comp. 100mg	150 à 200mg/j
Clomipramine	ANAFRANIL®	Comp. 10mg Comp. 25mg Comp. Séc. 75mg	50 à 150mg/j
Dosulepine	PROTHIADEN®	Gél. 25mg Comp. 75mg	75 à 150mg/j
Doxepine	QUITAXON®	Comp. Séc. 10mg Comp. Séc. 50mg	25 à 400mg/j
Imipramine	TOFRANIL®	Comp. 10mg Comp. 25mg	25 à 150mg/j
Maprotiline	LUDIOMIL®	Comp. Séc. 25mg Comp. Séc. 75mg	50 à 150mg/j
Trimipramine	SURMONTIL®	Comp. 25mg	50 à 400mg/j

1. Indications

Les Tricycliques sont indiqués dans :

- L'EDC d'intensité modérée et sévère chez l'adulte
- L'énurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (Imipramine, Amitriptyline)
- Douleurs neuropathiques de l'adulte (Imipramine, Amitriptyline)
- Troubles obsessionnels compulsifs (Anafranil)

Ils sont à privilégier dans les dépressions pharmaco-résistantes (40).

2. Effets indésirables

a) Profil de tolérance et létalité en cas d'overdose

Les recommandations britanniques de la British Association for Psychopharmacology indiquent en 2015 que les antidépresseurs tricycliques doivent généralement être réservés

aux situations d'échec des antidépresseurs de première ligne. Leur profil de tolérance est mauvais et la létalité en cas d'overdose est élevée (41).

TABLEAU 8 - ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES - PROFIL DE TOLERANCE ET LETALITE EN CAS D'OVERDOSE (41)

	Clomipramine	Amitriptyline et Dosulepine	Imipramine	Maprotiline
Effets indésirables fréquents ou intenses	Anticholinergique, Sédation, Hypotension orthostatique, Troubles sexuels	Anticholinergique, Sédation, Hypotension orthostatique, Troubles sexuels, Prise pondérale	Anti-cholinergique	Anticholinergique, Sédation, Prise pondérale
Effets indésirables possibles ou modérément intenses	Insomnie	Troubles sexuel	Sédation, Insomnie, Agitation, Troubles sexuels	Troubles sexuels
Effets spécifiques				Épileptogène
Létalité en cas d'overdose	Modérée	Élevée	Élevée	Élevée

b) Tremblements

Un tiers des patients sous traitement imipraminique sont sujets à des tremblements (42) de différents types :

- Trémulations fines de la langue et des mains
- Tremblements lents de repos avec mouvements d'émiettement mais sans hypertonie musculaire
- Dysarthrie fréquente
- Syndrome "tremblement-dysarthrie"
- Crises convulsives qui peuvent survenir en début de traitement chez des sujets ayant des antécédents épileptiques (ou en sevrage de benzodiazépine).

c) Les effets anticholinergiques

Par blocage des récepteurs muscariniques, les effets indésirables anticholinergiques périphériques (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation et de la vision, rétention urinaire, constipation, tachycardie, hyposudation) et centraux (troubles mnésiques, troubles

cognitifs, confusion, agitation, hallucinations, désorientation spatio-temporelle, convulsions) sont fréquents avec les tricycliques (13).

Chez la personne âgée, le risque de confusion, de rétention urinaire aiguë et de constipation sont très importants.

d) Toxicité cardiovasculaire

Les tricycliques peuvent être responsables d'une cardiotoxicité, avec des troubles de la conduction et des arythmies entraînant une insuffisance cardiaque congestive. Le tracé de l'ElectroCardioGramme (ECG) rappelle les effets de la Quinidine avec un allongement de l'intervalle QT.

L'hypotension orthostatique est liée au blocage des récepteurs α_1 adrénergiques.

3. Précautions d'emploi et contre-indications

L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques requiert des précautions d'emploi (30) pour certaines utilisations :

- Risque de passage en phase maniaque (virage maniaque), en particulier chez les personnes présentant un trouble bipolaire. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu.
- Diminution de la capacité à pratiquer certaines tâches complexes (conduite par exemple), prendre des précautions jusqu'à ce que la personne soit habituée au médicament.
- Risque d'auto-agression. Les tricycliques représentent jusqu'à 20 % des intoxications médicamenteuses admises en réanimation. L'Amitriptyline et la Dosulepine occupent la première position. Les antidépresseurs tricycliques étaient jusqu'en 1993 la première cause de mort toxique aux USA. Les conséquences cliniques des surdosages sont graves (29) : coma, convulsions, acidose métabolique, dépression respiratoire, trouble du rythme cardiaque, trouble de la conduction intracardiaque.
- Moindre efficacité et effet sédatif plus important chez les consommateurs réguliers d'alcool.
- Abaissement du seuil épileptogène, il est prudent de renforcer la surveillance clinique chez les patients épileptiques.
- Risque de levée d'inhibition suicidaire surtout en début de traitement.
- Toxicité cardiaque augmentée, l'association de tricycliques avec un autre médicament antiarythmique peut avoir un effet additif toxique sur la conduction

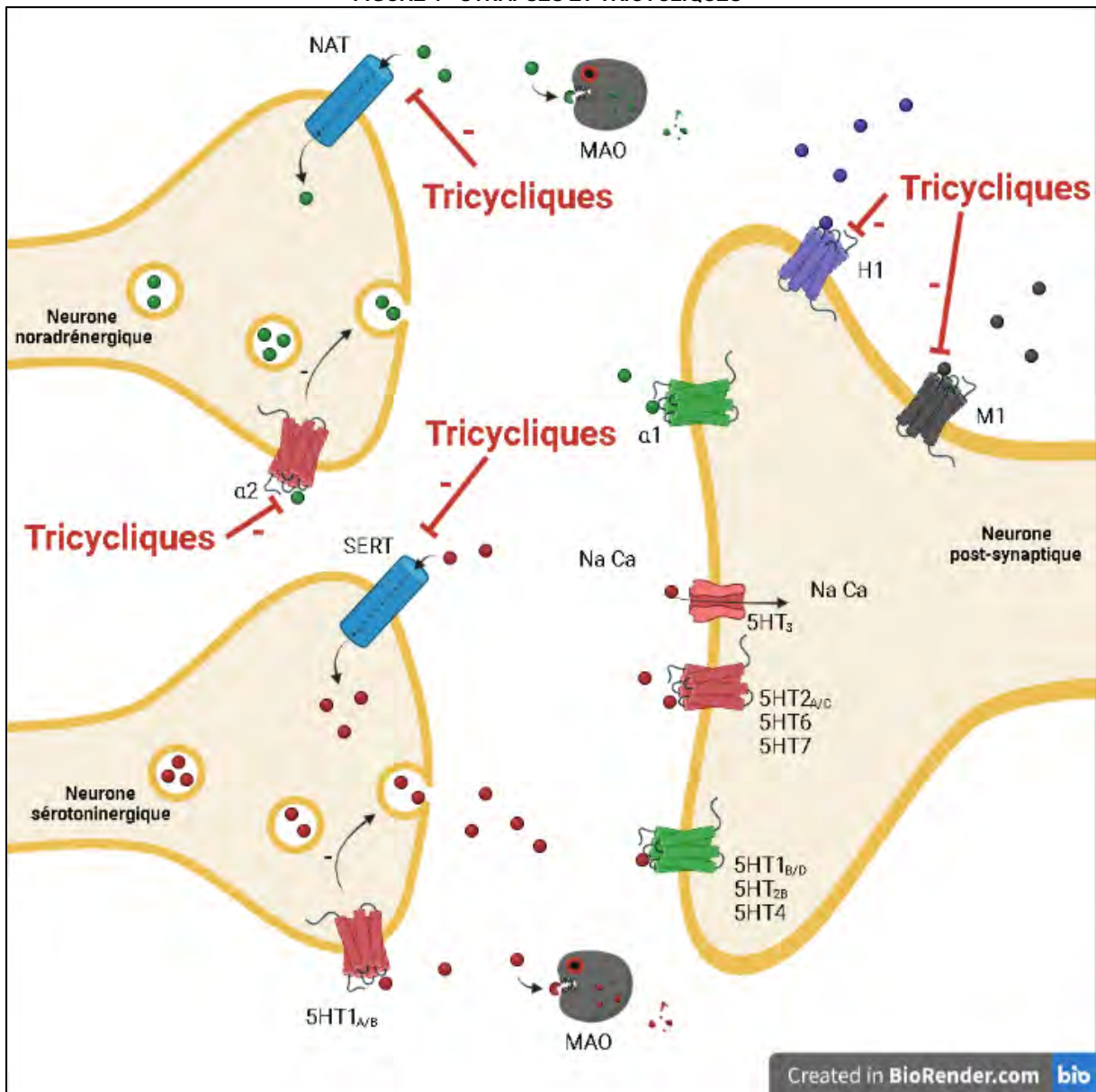
cardiaque (30). La surveillance régulière de l'ECG est recommandée si le patient a des antécédents d'affection cardiovasculaire.

Les principales contre-indications sont :

- Patients présentant un risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Patients à risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Patients ayant fait récemment un infarctus du myocarde.
- Association aux IMAO (risque de syndrome sérotoninergique).

4. Mécanisme d'action

FIGURE 4 - SYNAPSES ET TRICYCLIQUES



Les imipraminiques sont des substances pharmacologiquement peu spécifiques.

Ils vont agir principalement par inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine (via SERT). La concentration en neuromédiateurs va augmenter et on observe comme pour les ISRS et les IRSNA une down-régulation de récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques, ce qui retarde le délai d'action à l'initiation du traitement.

Les tricycliques ont aussi des propriétés anticholinergiques centrales et périphériques (nombreux effets indésirables anticholinergiques) et des propriétés antihistaminiques (effet sédatif).

Les tricycliques ont aussi un effet α_2 -adréno-lytique (blocage d'un récepteur α_2 présynaptique central) avec pour conséquence une augmentation de la transmission de sérotonine (43). Cette cible pharmacologique peut entraîner des effets indésirables de type sédation, hypotension orthostatique et troubles de l'érection/éjaculation (44).

Leur effet thérapeutique est dose-dépendant.

TABLEAU 9 - CIBLES PHARMACOLOGIQUES DES TRICYCLIQUES (43)

	Blocage NAT	Blocage SERT	Blocage H1	Blocage M1	Blocage α_2
CLOMIPRAMINE	++	++++	+	++++	++++
DOSULEPINE	+	+	+	+	+
IMIPRAMINE	+++	+++	+	+++	++++
AMITRIPTYLINE	++	++++	+	++++	++++
AMOXAPINE	+++	++	+	+++	+
DOXEPINE	+	++	+	+++	++++
TRIMIPRAMINE	+	+	+	++++	++++
MAPROTILINE	+++	+	+	+++	++++
H1= sous-type de récepteur histaminique			M1 = sous-type de récepteur muscarinique		

5. Pharmacocinétique

a) Absorption

La biodisponibilité des tricycliques est de 25 à 65%, réduite par un ralentissement de la vidange gastrique (effet anticholinergique) et surtout un effet de premier passage hépatique.

b) Distribution

Il y a un fort pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques (85 à 98%), un passage de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), un passage dans le lait maternel ainsi que dans le

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

c) Métabolisme

Ils subissent plusieurs transformations : déméthylation, hydroxylation, glucurono-conjugaison.

Certains ont des métabolites actifs :

- Clomipramine est transformée en Desmethylclomipramine
- Imipramine est transformée en Desipramine
- Amitriptyline est transformée en Nortriptyline
- Amoxapine est transformée en 8 hydroxy Amoxapine
- Trimipramine est transformée en Desmethylprimipramine
- Maprotiline est transformée en Desmethylmaprotiline

Des cytochromes interviennent dans leur métabolisation notamment le CYP2D6 et le CYP1A2.

d) Elimination

L'élimination est urinaire, sous forme inchangée ou de métabolites. Elle est accrue par l'acidification des urines. Leur demi-vie d'élimination est allongée en cas d'ingestion massive (43).

TABEAU 10 - DEMI-VIE D'ELIMINATION DES TRICYCLIQUES (43)

Molécules mères	Demi-vie d'élimination
Métabolites	
Clomipramine	21h
Desmethylclomipramine	25-50h
Dosulepine	14-30h
Imipramine	18-34h
Desipramine	12-30h
Amitriptyline	9-25h
Nortriptyline	93h
Amoxapine	8h
8 hydroxy Amoxapine	30h
Doxépine	8-24h
Trimipramine	23h
Desmethyltrimipramine	23h
Maprotiline	45h
Desmethylmaprotiline	60-90h

6. Variabilité de la réponse

Il existe une disparité sexuelle au niveau de la métabolisation car les hommes métabolisent plus rapidement ces médicaments que les femmes (13).

Il existe aussi d'importantes fluctuations inter-individuelles par rapport à la liaison aux protéines plasmatiques et par conséquent une fluctuation de la fraction libre qui est la fraction pharmacologiquement active.

TABLEAU 11 - CYTOCHROMES ET TRICYCLIQUES (20)

Voies métaboliques de certains tricycliques substrats des cytochromes P450	
Antidépresseurs	Cytochromes
Amitriptyline	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A
Imipramine	1A2, 2C19, 2D6, 3A
Trimipramine	2C9, 2C19, 2D6

Les tricycliques interagissent fortement avec les cytochromes 2D6 et 2C19. Il est recommandé d'éviter leur utilisation chez les patients « métaboliseurs ultrarapide » (UM) car il existe un risque de sous-dosage et d'inefficacité ainsi que chez les patients « métaboliseurs lents » (PM) car il existe un risque de surdosage et d'effets indésirables.

D. Antagonistes α 2-adrénergiques

Ces médicaments sont utilisés dans la dépression du sujet âgé. Les effets latéraux (prise de poids et sédation) peuvent avoir un intérêt dans cette population.

TABLEAU 12 - LES ANTAGONISTES α 2-ADRENERGIQUES - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ANSM (45,46)

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Miansérine	Anciennement ATHYMIL®	Comp. 10mg Comp. Séc. 30mg Comp. Séc. 60mg	30 à 90mg/j
Mirtazapine	NORSET®	Comp. 15mg	15 à 45mg/j

1. Indications

Les antagonistes α 2-adrénergiques sont indiqués dans l'EDC d'intensité modérée et sévère chez l'adulte.

2. Effets indésirables

En lien avec la nature même de la maladie dépressive, les antagonistes α_2 -adrénergiques peuvent entraîner :

- Une levée de l'inhibition psychomotrice avec un risque suicidaire
- Une inversion de l'humeur vers un accès maniaque
- La réaction de délire chez les sujets psychotiques
- Des manifestations paroxystiques d'angoisse

Du fait de leur profil pharmacologique, les antagonistes α_2 -adrénergiques n'ont pas d'effet indésirable de type anticholinergique ou sérotoninergique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement sont une augmentation de l'appétit, une prise de poids, et un effet sédatif en lien avec l'effet anti-histaminique H1. Des arthralgies, des myalgies et pour la Mirtazapine des rhabdomyolyses complètent le profil d'effets indésirables des antagonistes α_2 -adrénergiques (29).

On observe dans de rares cas, des agranulocytoses (47), des hypotensions orthostatiques, des convulsions, des gynécomasties, des arthralgies, des myalgies et des atteintes hépatiques (45).

3. Précautions d'emploi et contre-indications

La prise des antagonistes α_2 -adrénergiques est fortement déconseillée en cas de grossesse ou en période d'allaitement et chez l'enfant (absence d'étude sur l'efficacité et la tolérance).

En cas de virage maniaque franc, le traitement sera arrêté.

Les principales contre-indications sont :

- Antagoniste α_2 + IMAO
- Antagoniste α_2 et insuffisance hépatique

4. Mécanisme d'action

L'effet antidépresseur de la Mirtazapine et de la Miansérine a été attribué à plusieurs mécanismes dont le principal est de bloquer le récepteur α_2 présynaptique central ayant pour conséquence une augmentation de la transmission sérotoninergique.

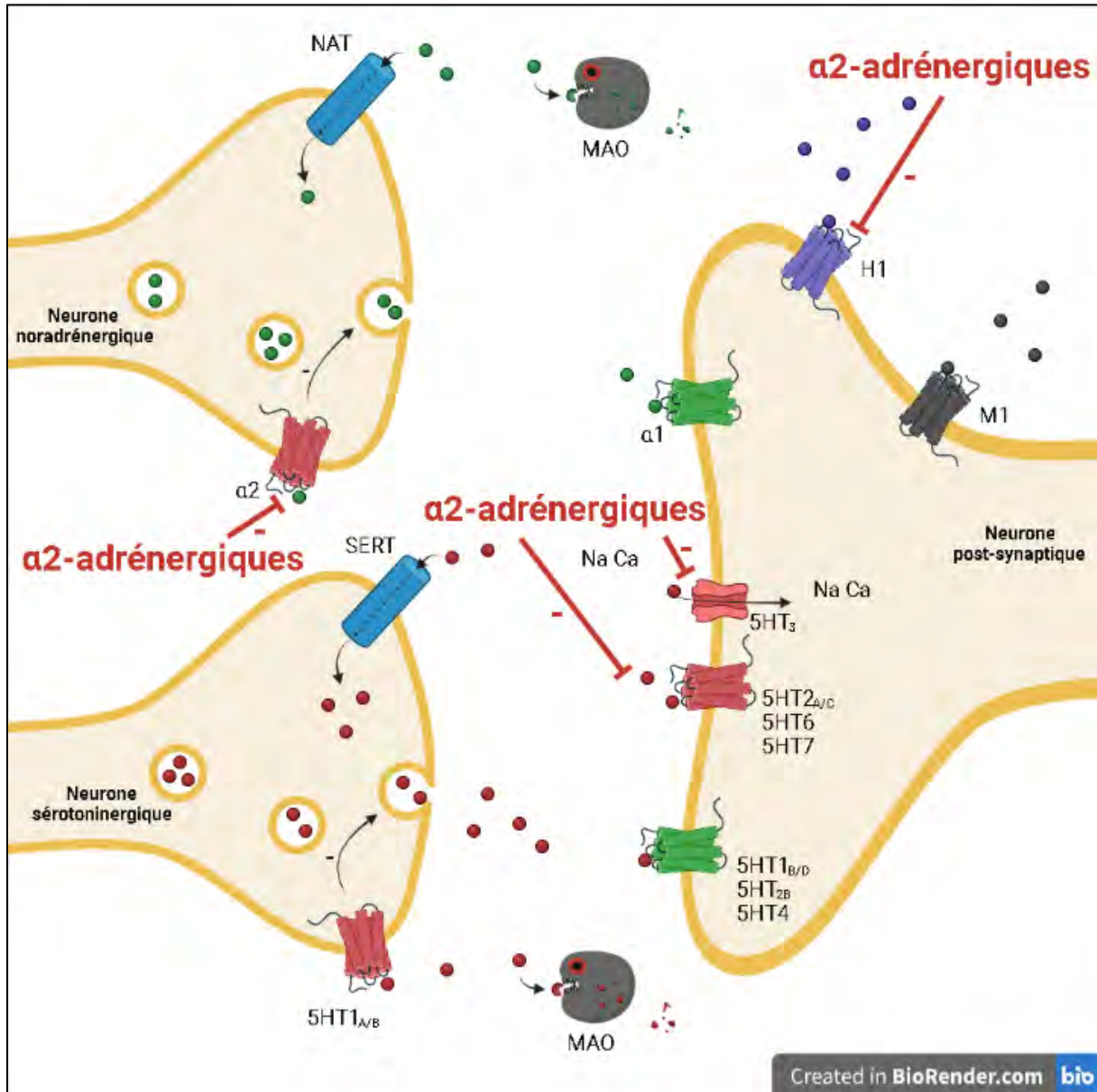
La Mirtazapine est aussi responsable d'un blocage de haute affinité des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ permettant d'agir sur l'anxiété et l'agitation (48).

Les antagonistes α_2 -adrénergiques agissent également comme des puissants antagonistes aux récepteurs de l'histamine, à la fois au niveau central et au niveau périphérique, ce qui explique les effets sédatifs de ces molécules.

Ils agissent aussi comme antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques périphériques, provoquant des hypotensions orthostatiques.

Du fait de la spécificité relative des cibles sur les récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques, peu d'effets sur les récepteurs muscariniques ont été rapportés entraînant de ce fait une bonne acceptabilité de ces médicaments.

FIGURE 5 - SYNAPSES ET ANTAGONISTES $\alpha 2$ -ADRENERGIQUES



5. Pharmacocinétique

Administrés par voie orale, les antagonistes $\alpha 2$ -adrénergiques sont bien résorbés par le tractus gastro-intestinal (13). En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité est de 50% pour la Mirtazapine, 30% pour la Miansérine après une prise unique quotidienne ou après des administrations répétées.

Ils ont une forte liaison aux protéines plasmatiques (85-90%) et subissent des biotransformations hépatiques. Le CYP3A4 transforme la Mirtazapine en Normirtazapine,

métabolite pharmacologiquement actif avec le même profil pharmacocinétique que la substance mère. Le CYP1A2 pourrait jouer un rôle dans le métabolisme de la Mirtazapine (48) car les concentrations plasmatiques en Mirtazapine et ses métabolites à une posologie de 30mg/jour chez les fumeurs étaient plus faibles par rapport aux non-fumeurs. La demi-vie d'élimination de la Miansérine est de 17 heures, celle de la Mirtazapine est entre 20 heures et 40 heures. L'excrétion des antagonistes α 2-adrénergiques est majoritairement urinaire.

6. Variabilité de la réponse

Chez le sujet âgé, la dose recommandée est la même que chez l'adulte. Cependant, la surveillance clinique doit être régulière au vu des risques d'hypotension orthostatique.

E. Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO)

TABLEAU 13 - LES IMAO - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ANSM (49-52)

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Iproniazide	MARSILID®	Comp. Séc. 50mg	50 à 150mg/j
Moclobémide	MOCLAMINE®	Comp. Séc. 150mg	300 à 600mg/j
Phénelzine	NARDIL® en Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)	Comp. 15mg	15 à 90mg/j
Sélégiline	EMSAM® en AAC	Dispositif transdermique 6mg/24h 9mg/24h 12mg/24h	6 à 12mg/24h

1. Indications

Les IMAO sont indiqués dans l'épisode dépressif caractérisé, en cas d'échec des autres traitements antidépresseurs.

2. Effets indésirables

Les effets indésirables des IMAO sont essentiellement liés au blocage périphérique de la dégradation des catécholamines (13) :

- Hypotension orthostatique
- Accès hypertensif (souvent signalé par des céphalées sévères) soudain via des interactions alimentaires avec des aliments riches en tyramine (51,52).

D'autres effets indésirables sont observés : prise pondérale, troubles sexuels.

Par leur effet psychotonique, la prise d'IMAO peut entraîner, surtout en début de traitement, une inversion de l'humeur, une levée d'inhibition suicidaire, des délires et des insomnies.

3. Précautions d'emploi et contre-indications

En cas d'anesthésie générale, un délai de 15 jours doit être respecté entre l'arrêt de l'IMAO non sélectif et celle-ci.

En cas de remplacement de l'IMAO par un autre antidépresseur, un intervalle libre d'au moins 15 jours doit être respecté.

Une précaution doit être prise chez les patients épileptiques, la prise d'IMAO entraîne un abaissement du seuil épileptogène.

Les principales contre-indications sont :

- La prise concomitante de médicaments sérotoninergiques (L-tryptophane, Triptans, Tramadol, Lithium, préparations à base de Millepertuis, Fentanyl, etc. (18)). Risque élevé d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- La prise d'aliments riches en tyramine et tryptophane. Risque d'accès hypertensif grave.
- L'insuffisance hépatique.

Les principaux aliments riches en tyramine à éviter (51,52) :

- Viandes, saucisses, salamis vieillis ou fermentés, hareng mariné.
- Cosses de fèves.
- Fromages affinés ou fermentés.
- Bières pression, bière non pasteurisée.
- Foies de volaille.
- Certains vins dont le Chianti®.
- Caféine ou chocolat en quantité excessive.
- Extrait de levure concentré.
- Choucroute.
- Produits à base de soja (tofu, sauce soja, etc.).
- Toute alimentation avariée ou inadéquatement réfrigérée.

L'EMSAM® est également contre-indiqué avec la Carbamazépine, chez les patients atteints de phéochromocytome et chez les patients de moins de 12 ans.

Le NARDIL® est également contre-indiqué avec le Bupropion, chez les patients épileptiques et chez les patients présentant une tumeur de la médullosurrénale.

4. Mécanisme d'action

L'iproniazide, la Sélégiline et Phénelzine sont des inhibiteurs irréversibles de la MonoAmine Oxydase (MAO) non spécifiques (MAO-A et MAO-B). L'inactivation irréversible de la MAO a pour conséquence à l'arrêt du traitement le maintien de l'effet inhibiteur. Par conséquent, ces effets ne s'estompent généralement pas tant que le corps n'a pas reconstitué ses réserves d'enzymes, un phénomène qui peut prendre deux à trois semaines. Leur mécanisme d'action n'est pas complètement connu, il semble lié à une inhibition de la dégradation des monoamines cérébrales :

- Indolamines (tryptamine et sérotonine),
- Catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline).

Le Moclobémide est un inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase de type A.

Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration des médiateurs monoaminergiques cérébraux. En effet, par ce mécanisme, le Moclobémide diminue le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et, à moindre degré, de la dopamine. Le Moclobémide n'est vraiment efficace qu'aux doses où il perd sa sélectivité.

5. Pharmacocinétique

L'iproniazide est rapidement absorbé et excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs (acétylés). Il présente un métabolisme hépatique, et sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures.

Le Moclobémide est absorbé de façon rapide et complété. Il subit un effet de premier passage hépatique. Il se lie faiblement aux protéines circulantes. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures.

La Sélégiline est absorbé de façon rapide et partielle (25 à 30%). Elle est rapidement distribuée dans tous les tissus de l'organisme et pénètre rapidement la BHE. Plusieurs enzymes dépendantes du CYP450 sont impliquées dans le métabolisme de la Sélégiline et de ses métabolites. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 1,5 à 3,5 heures.

La Phénelzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Elle est métabolisée principalement par le foie notamment par des enzymes dépendantes du CYP450. Sa demi-vie d'élimination est de 12 heures.

F. Autres Antidépresseurs

TABLEAU 14 - AUTRES ANTIDEPRESSEURS - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - ANSM (53-56)

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Agomélatine	VALDOXAN®	Comp. 25mg	25 à 50mg/j
Eskétamine	SPRAVATO® (Réserve hospitalière)	Solution pour pulvérisation nasale 28mg	28 à 84mg
Tianeptine	STABLON®	Comp. 12,5mg	12,5 à 37,5mg/j
Vortioxétine	BRINTELLIX®	Comp. 5mg Comp. 10mg Comp. 15mg Comp. 20mg	5 à 20mg/j

1. Indications

L'Agomélatine, la Vortioxétine et la Tianeptine sont indiquées pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés chez l'adulte.

L'Eskétamine est indiquée, en association à un ISRS ou un IRSNA, 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 chez l'adulte.

2. Effets indésirables

a) Agomélatine

Les effets indésirables les plus fréquents (53) apparaissent surtout en début de traitement, et ne nécessitent généralement pas d'arrêt de traitement. Ils sont composés de céphalées, nausées, diarrhées, vertiges. Aussi, de façon moins fréquente, peuvent apparaître de l'anxiété, des rêves anormaux, et une augmentation des enzymes hépatiques ASpartate AminoTransfêrase (ASAT)/ALanine AminoTransfêrase (ALAT).

b) Vortioxétine

Les effets indésirables les plus fréquents (56) sont des nausées, des rêves anormaux, des vertiges, des diarrhées et une constipation.

c) Tianeptine

Il y a un risque d'abus et de dépendance, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool. C'est pour cette raison que la Tianeptine fait partie des assimilés stupéfiants.

Les effets indésirables les plus fréquents (55) sont de l'anorexie, des cauchemars, de l'insomnie, de la somnolence, de la tachycardie et des tremblements.

d) Eskétamine

Pour chaque séance de traitement, le patient doit être placé sous surveillance médicale afin d'évaluer cliniquement les potentiels effets indésirables :

- Symptômes dissociatifs transitoires
- Augmentation de la pression artérielle transitoire, céphalées
- Somnolence, sédation, troubles de la perception
- Vertiges
- Nausées, vomissements
- Anxiété

A l'arrêt du traitement, une tolérance et une dépendance peuvent être observées.

3. Précautions d'emploi et contre-indications

a) Agomélatine

Un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales. L'Agomélatine est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, ainsi qu'en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (Fluvoxamine, Ciprofloxacine, etc.)

TABLEAU 15 - CALENDRIER DES DOSAGES HEPATIQUES DE L'AGOMELATINE (53)

<u>Calendrier de dosages hépatiques</u>	
-	Avant de commencer le traitement
-	Après 3 semaines
-	Après 6 semaines
-	Après 12 semaines
-	Après 24 semaines
-	Par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire, en cas d'augmentation de la posologie

b) Vortioxétine

A cause d'une augmentation du risque convulsif, la Vortioxétine est à utiliser avec précaution chez les patients épileptiques et en association avec les médicaments qui abaissent le seuil épileptogène. Un risque de syndrome sérotoninergique existe, et l'association avec des médicaments sérotoninergiques est à éviter.

La survenue d'hyponatrémie due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est possible. Il faut être prudent chez les patients à risque (sujets âgés, patients cirrhotiques).

La Vortioxétine est contre-indiquée avec les IMAO.

c) Tianeptine

La Tianeptine est contre-indiquée avec les IMAO.

d) Eskétamine

A cause du risque de nausées et vomissements, il est recommandé de ne pas manger deux heures avant l'administration et ne pas boire trente minutes avant l'administration.

Le risque d'abus ou de pharmacodépendance est à évaluer avant toute initiation de traitement.

L'Eskétamine est contre indiquée pour les patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave :

- Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme.
- Patients présentant des antécédents d'hémorragie cérébrale.
- Patients ayant eu récemment un évènement cardiovasculaire.

L'Eskétamine est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement.

4. Mécanisme d'action

a) Agomélatine

L'Agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteur MT1 et MT2) et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C}. Elle n'a aucun effet sur la recapture des monoamines, ni aucune affinité pour les récepteurs α -adrénergiques, β -adrénergiques ou histaminiques H₁.

b) Vortioxétine

La Vortioxétine a un mécanisme d'action multimodal sélectif et direct vis-à-vis du transporteur et des récepteurs présynaptiques et postsynaptiques de la Sérotonine (57).

L'inhibition de la recapture de la sérotonine (SERT) est associée à :

- Une action agoniste sur les récepteurs 5HT_{1A}
- Une action agoniste partielle sur les récepteurs 5HT_{1B}

- Une action antagoniste sur les récepteurs 5HT₃, 5HT₇, 5HT_{1D}

c) Tianeptine

Le mécanisme d'action de la Tianeptine n'est pas totalement élucidé. Elle aurait un effet inducteur sur la recapture présynaptique de la sérotonine en augmentant la vitesse de recapture. La Tianeptine est dépourvue d'effet sur la vigilance et le sommeil, et d'effet anticholinergique.

d) Eskétamine

L'Eskétamine est l'énantiomère S de la Kétamine. C'est un antagoniste non sélectif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate. L'augmentation de la libération de glutamate pourrait contribuer à la restauration de la fonction synaptique dans les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel.

5. Pharmacocinétique

TABLEAU 16 - PHARMACOCINETIQUE DES AUTRES ANTIDEPRESSEURS (13)

	Agomélatine	Vortioxétine	Tianeptine	Eskétamine
Biodisponibilité	5% (Fort effet de premier passage hépatique important)	75%	100%	48%
Fixation aux protéines plasmatiques	95%	99%	94%	45%
Métabolisation	CYP1A2 +++ CYP2C9, CYP2C19	CYP2D6 +++ CYP3A4, CYP2C9 Substrat p-GP et inhibiteur p-GP	Beta-oxydation et N-déméthylation	N-déméthylation CYP2B6 CYP3A4
Demi-vie	1h à 2h	66h	2h30	7h à 12h
Élimination	Excrétion rénale (80%) Excrétion fécale (20%)	Excrétion rénale (70%) Excrétion fécale (30%)	Excrétion essentiellement rénale	Excrétion essentiellement rénale (78%)

L'Agomélatine a été étudiée chez des patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique chronique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B). L'exposition au médicament a été fortement augmentée (70 fois et 140 fois respectivement), par rapport aux volontaires ne présentant pas d'insuffisance hépatique (53).

6. Variabilité de la réponse

a) Agomélatine

La variabilité interindividuelle est importante. La biodisponibilité est supérieure chez la femme par rapport à l'homme (53). Cette biodisponibilité augmente avec la prise de contraceptifs oraux et diminue avec la consommation de tabac (20).

b) Vortioxétine

Il existe une variabilité inter-individuelle, avec un risque de surdosage chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et un risque de sous-dosage chez les métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6 (24).

c) Eskétamine

Il existe une variabilité interethnique : après administration d'une dose de 56mg d'Eskétamine, les sujets asiatiques ont des valeurs moyennes d'Aire Sous la Courbe (ASC) supérieures à celles observées chez les caucasiens. La demi-vie moyenne de l'Eskétamine chez les sujets asiatiques est supérieure à celle observée chez les caucasiens.

II. LES SITUATIONS A RISQUE

A. La primo-prescription de l'antidépresseur

1. Evaluation de la sévérité de l'EDC et du risque suicidaire

La sévérité de l'épisode dépressif caractérisé se définit selon trois niveaux : léger, modéré ou sévère. Le nombre et l'intensité des symptômes évalués selon la classification du DSM-5 ou la Classification Internationale des Maladies version 11 (CIM-11) (58) ainsi que le degré de dysfonctionnement du patient dans les activités sociales et professionnelles sont nécessaires pour classer l'intensité de l'EDC (*Tableau 17*).

TABLEAU 17 - DIFFERENTES INTENSITES DE L'EDC (30,58)

Intensité de l'EDC	Symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-11	DSM-5	
Léger	Détresse vis-à-vis des symptômes de l'épisode dépressif et difficultés quotidiennes dans un ou plusieurs domaines (personnel, familial, social, éducatif, professionnel, ou d'autres domaines importants).	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic.	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes). Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire.
Modéré	Symptômes de l'épisode dépressif présents à un degré marqué, ou grand nombre de symptômes dépressifs de moindre gravité présents dans l'ensemble. L'individu rencontre généralement des difficultés considérables dans plusieurs domaines.	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère.
Sévère	Nombreux ou la plupart des symptômes d'un épisode dépressif à un degré marqué, ou plus petit nombre de symptômes à un degré intense. L'individu rencontre de sérieuses difficultés dans la plupart des domaines.	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic.	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres. Difficultés considérables, voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales.

L'évaluation de la sévérité par le clinicien va être appuyée par des outils d'évaluation standardisés :

- Outil de suivi le plus utilisé en France : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (59)
- Outil de suivi : Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (60)
- Outil de dépistage : Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) (61)
- Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (62)

Le risque suicidaire est évalué lors du bilan initial et régulièrement tout au long de la prise en charge. L'évaluation des idées et intentions suicidaires repose sur (63) :

- Des facteurs individuels (pathologie psychiatrique, antécédent de tentative de suicide, difficulté à gérer le stress, impuissance/perte d'espoir, impulsivité/agressivité, maladie somatique)
- Des facteurs sociaux (Cohésion familiale, difficultés économiques, difficultés judiciaires, anomie, isolement social, religion)
- Des facteurs épidémiologiques (sexe, âge)

Le niveau d'urgence (faible, moyen ou élevé) est également évalué, ce qui permet de déterminer l'action à réaliser en fonction du danger et de la collaboration du patient.

2. L'adhésion thérapeutique

Le prescripteur va développer une attitude de compréhension, d'empathie, de confiance, de soutien, d'écoute et d'information envers le patient. Il va le rassurer sur tout problème qui peut survenir au cours du traitement. Les consultations seront prévues à l'avance, rapprochées dans le temps au moins au début du traitement et tant que l'état clinique ne se sera pas amélioré. Une relation de confiance va s'installer, ce qui va favoriser la participation active du patient au traitement, en particulier sa compréhension (30).

Il est recommandé d'informer le patient sur la nature et la sévérité de son trouble dépressif. Le patient doit connaître les effets bénéfiques du traitement qui va être proposé ainsi que ses effets indésirables. Un projet thérapeutique sera mis en place afin d'éviter la non-observance ou l'abandon du traitement par le patient. Ce projet sera réévalué régulièrement, en fonction de l'efficacité du traitement et de l'état clinique du patient.

Dix recommandations cliniques pour optimiser l'adhésion thérapeutique aux antidépresseurs sont émises dans le Brazilian Journal of Psychiatry en juin 2020 (64) :

- Établir une alliance thérapeutique avec les patients et la famille/les proches, si possible avant toute prescription pharmacologique.
- Recueillir les antécédents médicaux, familiaux et pharmacologiques de l'efficacité et de l'innocuité des antidépresseurs.
- Évaluer les symptômes dépressifs au départ et à chaque visite de suivi avec des échelles validées ainsi que les effets indésirables des antidépresseurs.
- Établir un plan d'action que le patient doit suivre au cas où il aurait besoin de parler avant le prochain rendez-vous.
- Offrir une psychoéducation au patient et à la famille/soignant.
- Choisir l'antidépresseur avec le meilleur profil de tolérance.

- Augmenter ou diminuer les posologies de façon simple, progressive et méthodique.
- Évaluer l'adhésion avec des échelles validées à chaque visite de suivi.
- Éliminer les obstacles à l'accès aux soins de santé (éviter la stigmatisation des maladies mentales, rendez-vous en temps opportun, coût).
- Fournir des incitations pour le suivi et la promotion de l'observance du côté clinicien et pour l'adhésion aux traitements du côté patient.

3. L'instauration du traitement

L'instauration d'un traitement antidépresseur nécessite au préalable un bilan pré-thérapeutique du patient (30) :

- Recueil des antécédents allergiques et médicaux
- Examen clinique afin de vérifier l'absence de contre-indication au traitement
- Affections somatiques associées (troubles vasculaires, endocriniens, maladies neuro-dégénératives)
- Recherche de la présence d'addiction (drogues, alcool)
- Évaluation de l'environnement professionnel avec un aménagement des horaires si nécessaire ou un arrêt de travail

4. La « levée d'inhibition »

La levée d'inhibition serait une augmentation des idées et des comportements suicidaires en début de traitement antidépresseur chez certains patients déprimés.

Une méta-analyse de Stone et al. (65) sur 342 études randomisées en double aveugle (99231 patients sous antidépresseurs ou placebo) a constaté que le risque de suicide associé à l'utilisation d'antidépresseurs était fortement dépendant de l'âge, avec un risque plus important chez les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 25ans.

Le mécanisme qui explique cette levée d'inhibition en début de traitement n'est pas bien élucidé. Le risque de décès est rare sous traitement antidépresseur accompagné d'un suivi clinique rapproché et cette possible levée d'inhibition ne remet pas en cause le rapport bénéfique/risque favorable d'un traitement antidépresseur. Plusieurs hypothèses sont proposées :

- L'inefficacité du traitement, qui laisse évoluer la maladie dépressive et les idées suicidaires qui l'accompagnent. Dans une étude de Seemüller et al. (66) la résistance au traitement est citée comme un facteur favorisant de la recrudescence suicidaire sous antidépresseurs.

- Une résolution temporelle inégale des symptômes due au profil cinétique d'action des antidépresseurs. Ils agiraient plus rapidement sur l'inhibition motrice en dynamisant le patient par rapport à l'inversion de l'humeur. De façon cohérente avec cette hypothèse, certaines études confirment l'existence d'une élévation des idées et comportements suicidaires en début de traitement antidépresseur. Sur une cohorte ambulatoire de patients traités pour un premier épisode dépressif avec un ISRS, le risque suicidaire était accru au cours du premier mois de traitement (67). Dans une autre étude, les auteurs observent également ce phénomène et précisent que le risque est particulièrement élevé lors des 9 premiers jours d'un traitement avec un antidépresseur tricyclique (68).
- Une aggravation des symptômes dépressifs à cause de l'antidépresseur lui-même. C'est un effet paradoxal, qui surviendrait en milieu hospitalier après l'introduction de l'antidépresseur chez près de 15% des patients (69). Chez une partie de ces patients, notamment ceux qui souffrent de symptômes stimulants (insomnie, panique, anxiété, irritabilité, hypomanie), cette aggravation peut conduire à des idées suicidaires (70).
- Un long délai d'action pharmacologique qui empêche un effet optimal de l'antidépresseur. Cette période correspond au temps qu'il faut pour désensibiliser les autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs. Il a été démontré dans certaines études que le risque de suicide serait associé à un nombre accru de récepteurs 5HT1A présynaptique (71). L'augmentation du risque suicidaire serait expliquée par l'évolution naturelle de la maladie dépressive avant que l'effet thérapeutique des antidépresseurs puisse y remédier.
- Des facteurs génétiques impliqués dans le métabolisme des antidépresseurs ou les voies physiopathologiques impliquées dans le suicide comme la voie neurotrophique Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF)/Neurotrophik Tropomyosin Related Kinase b2 (NTRK2) pourraient être liés au risque de suicide en début de traitement (72).

5. Co-prescription anxiolytique/antidépresseur

Pour éviter un passage à l'acte suicidaire, la prescription de benzodiazépines en début de traitement antidépresseur est possible pour induire une sédation suffisante chez le patient.

Ce traitement par benzodiazépine doit être limité dans le temps. Leur durée de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques (73). Depuis plus de trente ans, les autorités sanitaires agissent pour promouvoir le bon usage des benzodiazépines (74) en particulier chez les sujets à risque comme les personnes âgées. En

effet, les benzodiazépines peuvent altérer les fonctions cognitives, augmenter la morbi-mortalité, induire une pharmacodépendance ou encore des chutes.

Les recommandations de bonne pratique de la HAS en 2017 justifient un traitement concomitant par benzodiazépine (ou apparenté) en début de traitement antidépresseur pour une durée de 2 semaines en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnies invalidantes (75).

6. Choix d'un traitement antidépresseur

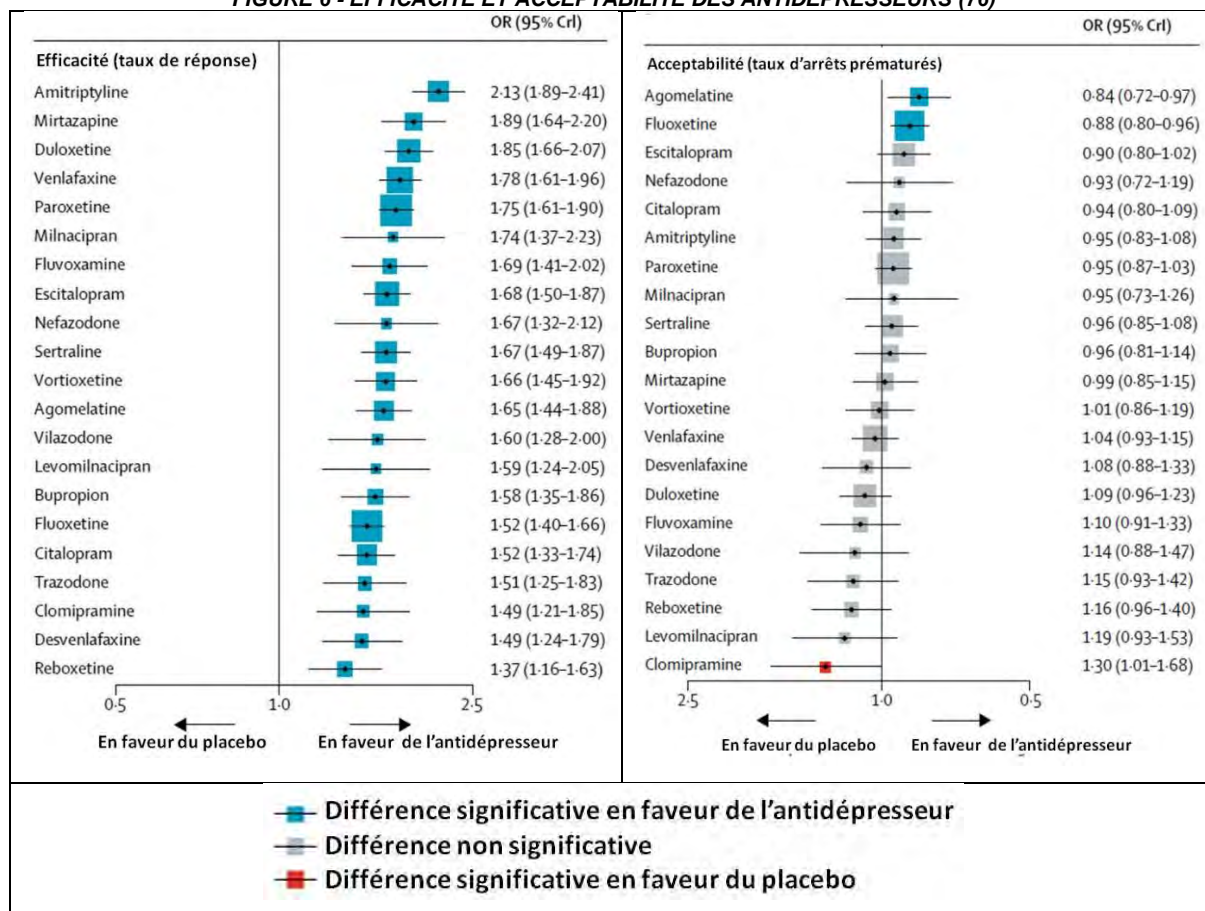
Selon la HAS en 2017 (30), il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire, à dose efficace :

- En raison de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère : un ISRS, un IRSNA, un antagoniste α_2 adrénergique ou la Vortioxétine.
- Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire.
- La Tianeptine et l'Agomélatine sont recommandées en troisième intention, en raison du risque d'abus et de dépendance de la Tianeptine et de la toxicité hépatique de l'Agomélatine.
- Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Afin de guider les prescripteurs dans leur choix, une méta-analyse publiée en avril 2018 dans la revue *The Lancet* (76) a étudié 522 essais cliniques randomisés en double aveugle pour évaluer l'efficacité des différents antidépresseurs et leur tolérance versus placebo (*Figure 6*). Ce travail de grande ampleur peut aussi aider le prescripteur pour l'initiation du traitement antidépresseur. Tous les antidépresseurs sont significativement plus efficaces que le placebo. L'Agomélatine et la Fluoxétine sont significativement plus acceptées que les autres antidépresseurs (taux d'arrêt prématurés significativement plus faibles que pour les autres antidépresseurs).

Le traitement est initié à faible posologie, les doses seront augmentées progressivement jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. Si cette dose-cible n'est pas atteinte, elle peut être une cause de non-réponse au traitement antidépresseur.

FIGURE 6 - EFFICACITE ET ACCEPTABILITE DES ANTIDEPRESSEURS (76)



7. Suivi et durée de traitement

Une surveillance médicale étroite hebdomadaire en début de traitement est indispensable, afin de confirmer la réponse au traitement, d'évaluer la tolérance, de s'assurer de l'adhésion thérapeutique, de rechercher des comportements suicidaires ou d'autres facteurs majorant le risque suicidaire (conflits interpersonnels, alcool, etc.). L'entourage du patient doit également être informé sur les symptômes aggravants qui doivent amener à consulter rapidement (modification rapide de l'humeur, pensées suicidaires).

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) recommandait en 2006 la fréquence des consultations médicales suivante (77) :

- Une fois la semaine de l'initiation du traitement
- Une fois la deuxième semaine de traitement
- Au moins une fois après 4 semaines de traitement
- Au moins une fois après 8 semaines de traitement

Les points-clefs du début de traitement sont :

- L'introduction progressive mais rapide jusqu'à posologie efficace
- Le plan de surveillance pour les semaines suivant l'instauration du traitement

- Le traitement sédatif en prévention de levée d'inhibition ou d'anxiété

Si le traitement ne donne pas de réponse après 6 à 8 semaines (30% des cas), la posologie doit être augmentée. Un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) peut être réalisé en cas de doute sur l'adhésion du patient au traitement. Si le traitement est pris à dose maximale pendant 6 à 12 semaines et ne donne pas de réponse, il faut considérer un autre antidépresseur.

Le traitement va comporter 3 phases (77) :

- **La phase aiguë** a pour objectif la rémission complète. Après les 2 à 4 semaines nécessaires pour le début de l'amélioration symptomatique, la rémission complète est généralement obtenue au bout de 3 à 6 mois.
- **La phase d'entretien** a pour but de consolider l'état de santé et d'éviter une rechute. Pendant cette période de 6 à 9 mois, la posologie de l'antidépresseur doit être identique à celle qui a permis d'assurer la rémission complète.
- **La phase de maintien**, indiquée en cas de récurrence d'EDC, vise à prévenir la survenue d'un nouvel épisode. Le traitement est poursuivi pendant plusieurs années.

B. L'arrêt du traitement

Selon les rares données d'évaluation comparative, l'arrêt d'un médicament antidépresseur semble plus difficile lorsque sa demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 24 heures, lorsque la durée de traitement a été longue ou lorsque les doses sont élevées (78).

1. Syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage apparaît dans plus d'un cas sur deux lors de l'arrêt du traitement (79). Les symptômes qu'il entraîne disparaissent généralement sans traitement sur une à deux semaines. Cependant, certains patients ressentent des syndromes de sevrage plus prolongés, en particulier ceux traités avec de la Paroxétine, de la Duloxétine et de la Venlafaxine, qui ont une courte demi-vie d'élimination, et qui vont nécessiter une diminution encore plus progressive (80,81).

Les principaux symptômes de sevrage sont :

- Symptômes pseudo-grippaux (fatigue, somnolence, céphalées, courbatures, inconfort, sueurs)
- Insomnie (éveil avec des rêves vifs ou des cauchemars)
- Nausées (dégout, parfois avec des vomissements)

- Troubles neurosensoriels (sensations de chocs électriques, picotements, vertiges, acouphènes, troubles visuels)
- Troubles psychiques (anxiété, attaque de panique, impulsivité, idées suicidaires, agitation, tremblements, irritabilité, agressivité)
- Palpitations
- Perte d'appétit

La distinction entre une rechute et des manifestations de sevrage peut parfois être difficile. La ressemblance entre certains symptômes causés par le sevrage et ceux ayant conduit à prendre l'antidépresseur peut entraîner une confusion et inciter à reprendre le traitement antidépresseur (82).

2. L'arrêt progressif

L'arrêt d'un médicament antidépresseur demande une préparation préalable et une évaluation des capacités du patient à réagir ou à être soutenu face à l'émergence d'une instabilité émotionnelle. Les conditions de vie, l'entourage, le milieu professionnel et l'environnement médical sont à prendre en compte. Le sevrage ne doit pas entraîner la prise d'autres substances psychotropes et le rythme de ce sevrage doit permettre aux patients de s'adapter et de mettre en œuvre des alternatives aux antidépresseurs.

Les interactions avec d'autres psychotropes ou d'autres médicaments pris en parallèle sont à anticiper. Par exemple, l'arrêt d'un ISRS, inhibiteur de diverses isoenzymes du cytochrome P450 (20), peut entraîner un sous-dosage des autres médicaments associés et métabolisés par les cytochromes anciennement inhibés. Une attention particulière doit être apportée aux anticoagulants et aux antiépileptiques.

Selon la fiche repère « Arrêt d'un antidépresseur » publiée dans la revue Prescrire (78), un arrêt de l'antidépresseur réalisé sur moins de 4 semaines expose à un syndrome de sevrage plus important qu'un arrêt réalisé sur plus de 4 semaines. Il est recommandé de diminuer la dose quotidienne par palier de 10% toutes les 1 à 4 semaines, à adapter en fonction des symptômes ressentis par le patient. L'utilisation des solutions buvables peut être intéressante bien qu'il convient d'être attentif à la biodisponibilité de celles-ci, qui peut être plus élevée que pour les formes sèches.

Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) dans le « Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs » (83) recommande deux procédures distinctes d'arrêt selon l'absence ou la présence de facteurs de risque. Les facteurs de risque de survenue de manifestations de sevrage sont les suivants :

- Le patient a été traité avec des doses plus élevées que la dose cible journalière recommandée d'ISRS/IRSNA.
- Des manifestations de sevrage sont déjà survenues lors des interruptions précédentes.
- Les tentatives d'arrêt antérieures ont été un échec.

Si aucun facteur de risque n'est présent au préalable, le syndrome de sevrage sera plus léger. Une dose moins élevée que la dose cible journalière recommandée peut être diminuée sur une période de 2 à 4 semaines. Une dose cible atteinte, une réduction de moitié peut être réalisée sur une période de 2 semaines, et la demi-dose restante peut elle-même être arrêtée sur une période de 2 à 4 semaines.

Si des facteurs de risque sont présents au préalable, les manifestations du sevrage peuvent être plus prononcées. La diminution sera plus lente, la dose cible sera réduite semaine par semaine à hauteur de 30% par semaine sur une durée totale de 9 semaines minimum.

Ces diminutions impliquent de couper les comprimés à l'aide d'un coupe-comprimé. Si la galénique du médicament ne le permet pas (comprimé gastro-résistant, gélule, forme à libération prolongée), le CBIP recommande de réaliser des préparations magistrales avec des gélules contenant chaque palier de dose de l'antidépresseur nécessaire à l'arrêt progressif.

3. Psychiatrienet : un outil utile à l'officine


Il s'agit d'un site internet en anglais, en accès libre, édité et mis à jour par des pharmaciens néerlandais, qui permet d'avoir une conduite à tenir pour les « switches » entre antidépresseurs ou les arrêts progressifs. Après avoir cliqué sur « switching between antidepressants », ce tableau apparaît :

FIGURE 7 - SWITCH D'ANTIDEPRESSEUR SUR PSYCHIATRIENET (84)

FROM	to	Start	Ag	At	Bu	Cl	Cl	Ds	Dx	Du	Es	Fo	Fv	Hy	Im	Ma	Mz	Mo	No	Pa	Se	Tc	Td	Ve	Vo	Stop	
AG	agomelatine	-Ag	—	AgAt	AgBu	AgCl	AgCl	AgDs	AgDx	AgDu	AgEs	AgFo	AgFv	AgHy	AgIm	AgMa	AgMz	AgMo	AgNo	AgPa	AgSe	AgTc	AgTd	AgVe	AgVo	Ag	
AT	amitriptyline	-At	AtAg	—	AtBu	AtCl	AtCl	AtDs	AtDx	AtDu	AtEs	AtFo	AtFv	AtHy	AtIm	AtMa	AtMz	AtMo	AtNo	AtPa	AtSe	AtTc	AtTd	AtVe	AtVo	At	
BU	bupropion	-Bu	BuAg	BuAt	—	BuCl	BuCl	BuDs	BuDx	BuDu	BuEs	BuFo	BuFv	BuHy	BuIm	BuMa	BuMz	BuMo	BuNo	BuPa	BuSe	BuTc	BuTd	BuVe	BuVo	Bu	
CI	citalopram	-Ci	CIAg	CIAT	CIbu	—	CIcl	CI ds	CI dx	CI du	CI es	CI fo	CI fv	CI hy	CI im	CI ma	CI mz	CI mo	CI no	CI pa	CI se	CI tc	CI td	CI ve	CI vo	CI	
CL	clomipramine	-Cl	ClAg	ClAT	ClBu	ClCl	—	ClDs	ClDx	ClDu	ClEs	ClFo	ClFv	ClHy	ClIm	ClMa	ClMz	ClMo	ClNo	ClPa	ClSe	ClTc	ClTd	ClVe	ClVo	Cl	
DS	dosulepine	-Ds	DsAg	DsAt	DsBu	DsCl	DsCl	—	DsDx	DsDu	DsEs	DsFo	DsFv	DsHy	DsIm	DsMa	DsMz	DsMo	DsNo	DsPa	DsSe	DsTc	DsTd	DsVe	DsVo	Ds	
DX	doxépine	-Dx	DxAg	DxAt	DxBu	DxCl	DxCl	—	DxDu	DxEs	DxFo	DxFv	DxHy	DxIm	DxMa	DxMz	DxMo	DxNo	DxPa	DxSe	DxTc	DxTd	DxVe	DxVo	Dx	Dx	
DU	duloxétine	-Du	DuAg	DuAt	DuBu	DuCl	DuCl	DuDs	DuDx	—	DuEs	DuFo	DuFv	DuHy	DuIm	DuMa	DuMz	DuMo	DuNo	DuPa	DuSe	DuTc	DuTd	DuVe	DuVo	Du	
ES	escitalopram	-Es	EsAg	EsAt	EsBu	EsCl	EsCl	EsDs	EsDx	EsDu	—	EsFo	EsFv	EsHy	EsIm	EsMa	EsMz	EsMo	EsNo	EsPa	EsSe	EsTc	EsTd	EsVe	EsVo	Es	
FO	fluoxétine	-Fo	FoAg	FoAt	FoBu	FoCl	FoCl	FoDs	FoDx	FoDu	FoEs	—	FoFv	FoHy	FoIm	FoMa	FoMz	FoMo	FoNo	FoPa	FoSe	FoTc	FoTd	FoVe	FoVo	Fo	
FV	fluvoxamine	-Fv	FvAg	FvAt	FvBu	FvCl	FvCl	FvDs	FvDx	FvDu	FvEs	FvFo	—	FvHy	FvIm	FvMa	FvMz	FvMo	FvNo	FvPa	FvSe	FvTc	FvTd	FvVe	FvVo	Fv	
HY	hypericum	-Hy	HyAg	HyAt	HyBu	HyCl	HyCl	HyDs	HyDx	HyDu	HyEs	HyFo	HyFv	—	HyIm	HyMa	HyMz	HyMo	HyNo	HyPa	HySe	HyTc	HyTd	HyVe	HyVo	Hy	
IM	Imipramine	-Im	ImAg	ImAt	ImBu	ImCl	ImCl	ImDs	ImDx	ImDu	ImEs	ImFo	ImFv	ImHy	—	ImMa	ImMz	ImMo	ImNo	ImPa	ImSe	ImTc	ImTd	ImVe	ImVo	Im	
MA	maprotiline	-Ma	MaAg	MaAt	MaBu	MaCl	MaCl	MaDs	MaDx	MaDu	MaEs	MaFo	MaFv	MaHy	Malim	—	MaMz	MaMo	MaNo	MaPa	MaSe	MaTc	MaTd	MaVe	MaVo	Ma	
MZ	mirtazapine	-Mz	MzAg	MzAt	MzBu	MzCl	MzCl	MzDs	MzDx	MzDu	MzEs	MzFo	MzFv	MzHy	MzIm	MzMa	—	MzMz	MzMo	MzNo	MzPa	MzSe	MzTc	MzTd	MzVe	MzVo	Mz
MO	moclobémide	-Mo	MoAg	MoAt	MoBu	MoCl	MoCl	MoDs	MoDx	MoDu	MoEs	MoFo	MoFv	MoHy	MoIm	MoMa	MoMz	—	MoNo	MoPa	MoSe	MoTc	MoTd	MoVe	MoVo	Mo	
NO	nortriptyline	-No	NoAg	NoAt	NoBu	NoCl	NoCl	NoDs	NoDx	NoDu	NoEs	NoFo	NoFv	NoHy	NoIm	NoMa	NoMz	NoMo	—	NoNo	NoPa	NoSe	NoTc	NoTd	NoVe	NoVo	No
PA	paroxétine	-Pa	PaAg	PaAt	PaBu	PaCl	PaCl	PaDs	PaDx	PaDu	PaEs	PaFo	PaFv	PaHy	PaIm	PaMa	PaMz	PaMo	PaNo	—	PaSe	PaTc	PaTd	PaVe	PaVo	Pa	
SE	sertraline	-Se	SeAg	SeAt	SeBu	SeCl	SeCl	SeDs	SeDx	SeDu	SeEs	SeFo	SeFv	SeHy	SeIm	SeMa	SeMz	SeMo	SeNo	SePa	—	SeTc	SeTd	SeVe	SeVo	Se	
TC	tranylcypromine	-Tc	TcAg	TcAt	TcBu	TcCl	TcCl	TcDs	TcDx	TcDu	TcEs	TcFo	TcFv	TcHy	TcIm	TcMa	TcMz	TcMo	TcNo	TcPa	TcSe	—	TcTd	TcVe	TcVo	Tc	
TD	trazodone	-Td	TdAg	TdAt	TdBu	TdCl	TdCl	TdDs	TdDx	TdDu	TdEs	TdFo	TdFv	TdHy	TdIm	TdMa	TdMz	TdMo	TdNo	TdPa	TdSe	TdTc	—	TdVe	TdVo	Td	
VE	venlafaxine	-Ve	VeAg	VeAt	VeBu	VeCl	VeCl	VeDs	VeDx	VeDu	VeEs	VeFo	VeFv	VeHy	Velim	VeMa	VeMz	VeMo	VeNo	VePa	VeSe	VeTc	VeTd	—	VeVo	Ve	
VO	vortioxétine	-Vo	VoAg	VoAt	VoBu	VoCl	VoCl	VoDs	VoDx	VoDu	VoEs	VoFo	VoFv	VoHy	VoIm	VoMa	VoMz	VoMo	VoNo	VoPa	VoSe	VoTc	VoTd	VoVe	—	Vo	

La dernière colonne « Stop » est intéressante pour encadrer un arrêt d'antidépresseur. Prenons l'exemple d'un arrêt d'Escitalopram. Après avoir cliqué sur la case correspondante, Psychiatrienet nous donne la procédure d'arrêt générale, souvent accompagnée d'une autre procédure d'arrêt plus risquée (*Figure 8*).

FIGURE 8 - ARRET DE L'ESCITALOPRAM SUR PSYCHIATRIENET (84)

 Stop escitalopram

- **In general after long-term maintenance treatment, the best is to reduce the dose by about 25% every 4-6 weeks. An apt pharmaceutical dose (tablet, capsule, mixture) is not always available. In these cases one should be creative with dosing.**
- Another, **more risky**, possibility is being at a certain dose to use the following scheme :
- 20 mg/day :
 - **Day 1** : reduce dosage of escitalopram to 10 mg/day.
 - **Day 15** : stop administration of escitalopram.

C. Le sujet âgé

La dépression affecte particulièrement le sujet âgé (plus de 65 ans avec comorbidités ou plus de 75 ans). Elle est globalement sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée (85). Plusieurs raisons l'expliquent :

- La tendance à considérer que la tristesse est normale chez une personne âgée, ce qui est faux
- L'intrication de la dépression avec d'autres maladies
- Des formes parfois masquées de dépression

Pourtant, les conséquences d'une dépression non traitée chez une personne âgée sont délétères : altération de la qualité de vie, perte d'autonomie et risque suicidaire important (les personnes de plus de 65 ans représentent la tranche de population la plus à risque de décès par suicide).

Les facteurs de risques associés à la survenue d'une dépression chez le sujet âgé ont été identifiés dans la revue JAMA de 2017 (86) :

- Sexe féminin
- Maladie chronique
- Déclin cognitif
- Dégradation fonctionnelle
- Manque d'interactions sociales étroites

- Traits de personnalité favorisants
- Événements de vie stressants
- Antécédents de dépression

Le délai de réponse chez le sujet âgé (4 à 12 semaines) est plus long que chez l'adulte jeune. Aussi, il y a plus de risque de rechute et de non-observance. L'introduction du traitement doit être réalisée à petites doses (demi-dose adulte) et l'augmentation si elle est nécessaire doit être réalisée lentement et par paliers (« start low, go slow ») (86).

1. Pharmacocinétique des antidépresseurs

Les variations de pharmacocinétiques liées à l'âge résultent des modifications physiologiques du vieillissement (87) :

- L'absorption du médicament est plus lente à cause d'une motilité intestinale plus faible et d'une acidité gastrique plus importante. La réponse au traitement est par conséquent plus tardive.
- Le volume de distribution du médicament est augmenté en lien avec la diminution de l'albumine, l'augmentation des graisses et la diminution des apports hydriques (88). La durée d'action du médicament est par conséquent prolongée. Les médicaments liposolubles et peu liés aux protéines plasmatiques ont des concentrations plasmatiques plus importantes et leurs effets indésirables plus marqués.
- Le métabolisme hépatique est diminué chez le sujet âgé. La plupart des antidépresseurs sont métabolisés par le foie (20) ce qui entraîne un risque de surdosage et/ou d'effets indésirables plus marqués.
- L'élimination du médicament est altérée : la baisse de l'excrétion rénale entraîne une accumulation des médicaments ou de leur métabolite dans l'organisme qui peut être responsable d'une toxicité. Dans ce sens, la demi-vie des médicaments prescrits est à prendre en compte.

2. Synthèse des modalités d'optimisation thérapeutique des antidépresseurs

Il existe des listes et outils pour identifier les prescriptions inappropriées chez la personne âgée, appelés critères explicites. Ils permettent une analyse systématique des prescriptions et sont basés sur des consensus et avis d'experts selon une méthode Delphi (méthode qualitative de détermination d'un référentiel) :

Critères de Beers 2019 (89) :

- Les antidépresseurs tricycliques ainsi que la paroxétine ont de fortes propriétés anticholinergiques, sont sédatifs et sont responsables d'hypotension orthostatique. Les critères de Beers recommandent fortement d'éviter ces antidépresseurs chez le sujet âgé.
- Les antidépresseurs tricycliques, les ISRS et les IRSNA sont à éviter chez les sujets âgés ayant des antécédents de chutes ou fractures.
- Les antidépresseurs tricycliques, les ISRS et les IRSNA sont à utiliser avec précaution chez le sujet âgé car ils peuvent induire une hyponatrémie. Il est recommandé de surveiller de près la natrémie lors de l'initiation d'un traitement ou d'un changement de posologie.

Start/Stopp version 2015 (90) :

- STOPP :
 - Arrêter un antidépresseur tricyclique s'il est prescrit en première intention à cause du risque accru d'effets indésirables par rapport aux ISRS.
 - Arrêter un antidépresseur tricyclique en cas de démence, de glaucome aigu par fermeture de l'angle, de trouble de la conduction cardiaque, de prostatisme, d'antécédent de globe vésical du fait de leurs effets anticholinergiques.
 - Arrêter un antidépresseur tricyclique en cas d'une utilisation concomitante avec un ou plusieurs médicaments à effets anticholinergiques
 - Arrêter un ISRS en cas d'hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/L}$) concomitante ou récente.
- START :
 - Introduire un antidépresseur non tricyclique en présence de symptômes dépressifs majeurs persistants.

Liste REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S) 2021 (91) :

- Leurs propriétés anticholinergiques et leurs effets indésirables cardiaques sévères placent les antidépresseurs tricycliques en troisième intention, en cas de dépression sévère résistante. Sont recommandés en première intention les ISRS et IRSNA, en deuxième intention Miansérine et Mirtazapine.
- L'association de deux (et plus) antidépresseurs est inappropriée car il n'y a pas d'amélioration de l'efficacité mais une potentialisation des effets indésirables.

- L'association de deux (et plus) médicaments avec des propriétés sérotoninergiques est inappropriée.

3. Choix et suivi du traitement

Le choix de l'antidépresseur se fait en fonction des comorbidités du patient et des autres médicaments pris par le patient. En pratique, les médicaments recommandés pour le sujet âgé sont (87) :

- **Sertraline** : faible potentiel d'interactions médicamenteuses, peu d'effets indésirables cardiovasculaires.
- **Venlafaxine** : en l'absence d'hypertension artérielle non contrôlée, avantage d'être psychotonique.
- **Mirtazapine et Miansérine** : sédatifs et orexigènes, utiles en cas d'insomnie et/ou de dénutrition.
- **Citalopram/Escitalopram** : s'il n'y a pas de molécule torsadogène associée

Les médicaments qui ne sont pas recommandés chez le sujet âgé sont :

- Les antidépresseurs tricycliques (**Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Dosulepine, Doxépine, Imipramine, Maprotiline et Trimipramine**) à cause de leurs effets indésirables anticholinergiques et de leur toxicité cardiovasculaire.
- **Fluoxétine** : trop longue demi-vie, nombreuses interactions via les cytochromes (inhibiteur puissant du CYP2D6) (20).
- **Paroxétine** : inhibiteur puissant du CYP2D6, potentiel d'interactions médicamenteuses élevé (92). La paroxétine possède des propriétés anticholinergiques, ce qui en fait l'ISRS le moins adapté chez le sujet âgé.
- **Fluvoxamine** : potentiel d'interactions médicamenteuses élevé (20).
- **Agomelatine** : risque de toxicité hépatique (53).

D. La femme enceinte ou allaitante

1. Synthèse des recommandations chez la femme enceinte ou allaitante

VIDAL® Recommandations 2020 « dépression et femme en âge de procréer/grossesse/allaitement » (93) :

- Si un antidépresseur est nécessaire pendant la grossesse, et quel que soit son terme, le choix se portera sur un ISRS (à l'exclusion de la paroxétine) ou sur un antidépresseur tricyclique si celui-ci présente un avantage thérapeutique.

- L'exposition in-utero à un ISRS en début de grossesse est possiblement à risque de malformations cardiovasculaires (communications interventriculaires et interauriculaires) (9,11).
- L'exposition à un ISRS ou à un IRSNA pendant le 3ème trimestre de grossesse est possiblement à risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.
- Chez le nouveau-né exposé in-utero à un antidépresseur, de possibles manifestations (irritabilité, hyperexcitabilité, tremblements, cris) peuvent être attribuées aux effets sérotoninergiques, à un syndrome de sevrage et à des manifestations anticholinergiques pour les mères traitées par antidépresseurs tricycliques.
- Des troubles neurodéveloppementaux (troubles autistiques) peuvent être en lien avec l'exposition in utero à un ISRS ou un IRSNA.
- Allaitement : privilégier une molécule qui diffuse peu dans le lait.

ANSM 2016 « Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in-utero à certains antidépresseurs, point d'information » (94) :

- Une augmentation du risque de troubles autistiques chez les enfants exposés aux ISRS et IRSNA in utero est mise en évidence par certaines études. Il n'y a pas de consensus scientifique sur le sujet mais l'ANSM maintient une surveillance renforcée sur ce risque.
- Rappel sur les risques déjà connus concernant l'exposition in utero aux ISRS et IRSNA (hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né, risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome de sevrage, risque de malformations cardiovasculaires)
- L'ANSM recommande l'utilisation des ISRS et IRSNA pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires. La psychothérapie doit être privilégiée. D'une façon générale, l'ANSM rappelle la nécessité de réévaluer tout traitement médicamenteux lorsqu'une femme envisage une grossesse ainsi qu'au cours de la grossesse.

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) 2020 « Antidépresseurs – Grossesse et allaitement » (95) :

- Quel que soit le terme de la grossesse, les médicaments qui peuvent être utilisés sont :
 - ISRS (Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline)
 - IRSNA (Duloxétine, Venlafaxine)
 - Tricycliques (Amitriptyline, Clomipramine)
 - Mirtazapine

- Pour l'allaitement, les médicaments qui peuvent être utilisés sont ceux qui passent faiblement dans le lait et ceux qui entraînent des concentrations plasmatiques faibles ou indétectables chez les enfants allaités :

- Paroxétine
- Sertraline

HAS 2017 « Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours – Femme enceinte ou allaitante » (30) :

- Il est recommandé de rechercher un épisode dépressif caractérisé en période prénatale et en période post-natale. Cette recherche repose sur les critères cliniques. Une psychothérapie sera privilégiée par rapport à un traitement médicamenteux.

- Les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse :

- ISRS (Fluoxétine, Sertraline, Paroxétine, Citalopram, Escitalopram)
- IRSNA (Venlafaxine)
- Tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline, Imipramine)

- La diminution des posologies des antidépresseurs imipraminiques pour éviter les effets anticholinergiques (cognitifs, cardiaques et digestifs) chez le nouveau-né et le syndrome de sevrage des antidépresseurs sont à mettre en balance avec les risques de rechute ou récurrence chez la mère.

- Une surveillance néo-natale est instaurée dans les jours qui suivent l'accouchement.

- L'allaitement pour une femme traitée par antidépresseur doit être discuté en fonction du rapport bénéfices/ risques pour la mère et pour l'enfant. Les antidépresseurs associés à un faible passage dans le lait sont :

- ISRS (Paroxétine, Sertraline)
- Tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline, Imipramine)

2. Risques liés à l'utilisation des ISRS pendant la grossesse

La majorité des études à propos de l'exposition in-utero aux ISRS ne bénéficie pas d'un groupe contrôle malade. L'interprétation des résultats est donc difficile. Une étude publiée en 2016 dans la revue médicale Suisse s'intéresse à l'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'utilisation des ISRS pendant la grossesse (96). Elle résume sous forme d'un tableau (*Tableau 18*), les complications à court et à long terme pour la mère et pour l'enfant liées à une exposition in utero aux ISRS, et les niveaux de preuves associés. Les niveaux de preuves sont classés selon la table Oxford Centre for Evidence-Based Médecine (97) :

- 1 : revue systématique d'essais contrôlés randomisés
- 2 : essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle avec effet marqué
- 3 : essai contrôlé non randomisé ou étude de cohorte prospective
- 4 : série de cas, étude cas-témoin ou étude de cohorte rétrospective
- 5 : raisonnements basés sur des mécanismes

On remarque dans ce tableau que le niveau de preuves ne dépasse jamais 3, ce qui rend les données de sécurité disponibles difficiles à interpréter. Cette incertitude pousse les professionnels de santé à adopter une prudence extrême. Il arrive que les patientes souffrant de troubles dépressifs sévères n'aient pas d'antidépresseurs prescrits ou à des doses infra-thérapeutiques par craintes de complications fœtales ou néonatales du prescripteur.

TABLEAU 18 - COMPLICATIONS LIEES A L'UTILISATION DES ISRS PENDANT LA GROSSESSE (96)

Complications maternelles, fœtales ou néonatales	Périodes critiques	Niveaux de preuves*	Événements indésirables	Remarques
Prématurité	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3 → 2	Au plus limité	Plusieurs études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Petit poids de naissance	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3 → 2	Au plus limité	
Avortement spontané	1 ^{er} trimestre	3	Probablement limité	Peu d'études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Prééclampsie	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3	Probablement limité	
Hémorragie du post-partum	3 ^e trimestre	3	Probablement limité	
Malformation majeure	1 ^{er} trimestre	3 → 2	Au plus limité	Plusieurs études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Malformation cardiaque	1 ^{er} trimestre	3 → 2	Au plus modéré mais faible risque absolu	
Faible score d'APGAR (1 min et 5 min)	Fin de grossesse	3 → 2	Au plus limité	
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né	Après 20 semaines de grossesse	3	Au plus modéré mais faible risque absolu	Études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Troubles de l'adaptation néonatale	Fin de grossesse	3 → 2	Important	Nombreuses données
Admission aux soins intensifs de néonatalogie	Fin de grossesse	3	Important	Études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Altération du développement neuro-comportemental	1 ^{er} au 3 ^e trimestre de grossesse	3	Probablement limité	Quelques études avec groupe contrôle malade
Troubles du spectre autistique	1 ^{er} au 3 ^e trimestre de grossesse	3	Probablement limité	Données limitées; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues

3. En pratique

Premièrement, en prévision d'une grossesse, il convient de programmer une consultation pré-conceptuelle pour reconsidérer l'opportunité de la grossesse en cas de pathologie psychiatrique non équilibrée.

Ensuite, il est indispensable de réévaluer le bien fondé du traitement antidépresseur et d'apprécier l'intérêt d'une prise en charge psychothérapeutique. La prise en charge

médicamenteuse doit utiliser les posologies minimales efficaces nécessaires à l'équilibre maternel.

La prescription des antidépresseurs durant la grossesse relève d'un véritable défi. Aucun médicament, qu'il s'agisse ou non d'un antidépresseur, n'est absolument sûr pendant la période de gestation.

Dans la mesure où il n'a pas été établi de lien formel de causalité entre les malformations observées et l'utilisation appropriée d'antidépresseurs pendant la grossesse, il convient de ne pas en écarter la prescription. En effet, l'arrêt inopportun des antidépresseurs entraîne un taux certain de rechute provoquant souvent un effet néfaste sur la grossesse et sur l'enfant.

Une étude récente publiée dans le British Journal of Clinical Pharmacology (98) a suivi 760 femmes traitées de façon chronique par antidépresseurs avant leur grossesse. La majorité des femmes enceintes traitées par antidépresseurs arrêtent brutalement le traitement (55,8%) au premier trimestre. Dans ce groupe de femmes qui ont interrompu le traitement, la prescription de benzodiazépines et d'anxiolytiques a diminué initialement mais a augmenté après l'accouchement à un niveau plus élevé qu'avant la grossesse.

D'une façon générale, il reste souhaitable que chaque femme présentant un profil particulier soit traitée de manière individuelle car le rapport risque/bénéfice demeure toujours prioritaire. Il est important de surveiller attentivement toutes les femmes qui arrêtent le traitement antidépresseur pendant la grossesse.

III. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est d'élaborer une « fiche réflexe » d'aide à la dispensation des antidépresseurs à l'officine. Les objectifs secondaires sont d'établir un état des lieux des connaissances et des attitudes officinales face à des prescriptions d'antidépresseurs à travers une enquête intitulée « dispensation des antidépresseurs à l'officine ».

MATERIELS ET METHODES

I. ENQUETE : « DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE »

A. Type d'étude

Cette enquête est une étude transversale et descriptive.

B. Sélection de la population

L'enquête a voulu cibler l'ensemble de l'équipe officinale susceptible de dispenser une ordonnance d'antidépresseur :

- Les pharmaciens
- Les préparateurs en pharmacie
- Les étudiants en faculté de pharmacie
- Les apprentis-préparateurs

C. Elaboration de l'enquête

L'enquête a été réalisée sur la plateforme Google Forms (99) de façon anonyme. Le questionnaire a été rédigé en collaboration avec un pharmacien hospitalier spécialisé en pharmacie clinique en psychiatrie et le Réseau d'Enseignement et d'Innovation pour la Pharmacie d'Officine (REIPO) (100) et est constitué de huit parties :

- **Informations générales** (rôle dans l'officine, expérience au comptoir, secteur géographique de l'officine).
- **Attitude vis-à-vis d'un patient sous antidépresseur** (freins rencontrés pour engager la discussion, attitude vis-à-vis d'une primo-prescription d'antidépresseur).
- **Sujets abordés et solutions proposées** (cas d'une primo prescription et cas d'un renouvellement, cas d'un patient en détresse psychologique au comptoir).
- **Autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs** (via échelle de Likert (101)).
- **Evaluation des connaissances** (15 Questions à Choix Multiples (QCM)).
- **Proposition d'outils** intéressants et applicables au milieu officinal pour améliorer la dispensation des antidépresseurs :

- *Une fiche réflexe synthétique* (molécules, effets indésirables, contre-indications, conduite à tenir dans les situations à risque).
- *Un Webinaire ou Webconférence* (qui ferait intervenir psychiatres, pharmacologues et pharmaciens).
- *Une session Développement Professionnel Continu (DPC)* en présentiel en lien avec l'université ou l'hôpital. Issu de la loi HPST, le DPC est un dispositif d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins associant la formation continue et l'évaluation des pratiques professionnelles (102). C'est une obligation triennale pour tous les professionnels de santé. Pour les pharmaciens, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) contrôle cette obligation individuelle (103). Pour les préparateurs en pharmacie, le contrôle de l'obligation de DPC incombe à l'employeur.
- *Le passage d'un patient-mystère*. Certains groupements d'officines ont mis en place le passage d'un patient-mystère pour évaluer la dispensation de produits de parapharmacie sur des thèmes ciblés (constipation, insomnie). Un retour est fait par la suite en expliquant les points positifs et les points négatifs de la dispensation et les conseils à apporter.
 - **Evaluation de la première version de la fiche réflexe (Annexe 4)** : contenu, aspect visuel, remarques et propositions d'améliorations, recueil des courriels pour recevoir les réponses aux QCM (Annexe 2) ainsi que la fiche réflexe finalisée).
 - **Avis sur la mise en place d'entretiens personnalisés à l'officine pour les patients sous antidépresseurs**

Cette enquête s'est basée sur le Résumé des Caractéristiques des Produits des différents antidépresseurs (13), les recommandations de la HAS de 2017 pour la prise en charge de la dépression (30) et certaines publications scientifiques (68,104–106).

Le temps nécessaire pour répondre à l'enquête est de six minutes environ.

Un exemplaire de l'enquête est disponible en *Annexe 1*.

D. Diffusion de l'enquête

L'enquête a été diffusée sur une période de 28 jours (du lundi 7 mars 2022 au lundi 4 avril 2022 inclus) à travers différents canaux :

Groupes Facebook nationaux :

- « **Jobs de Pharma** » (30600 pharmaciens et préparateurs)
- « **Tu sais que tu es pharmacien** » (20900 pharmaciens)
- « **Pharmacool** » (20000 pharmaciens et préparateurs)
- « **Job pharma by le comptoir des pharmacies** » (12400 pharmaciens et préparateurs)
- « **Pharmaction** » (10500 pharmaciens et préparateurs)
- « **Pharmannonces** » (7500 pharmaciens et préparateurs)
- « **Préparateurs en pharmacie Jobs** » (5800 préparateurs)
- « **Pharmaciens adjoints** » (3800 pharmaciens)
- « **Pharmacool café** » (3700 pharmaciens et préparateurs)
- « **Conférences pharmacie France** » (1200 pharmaciens et préparateurs)
- « **La famille de comptoir des pharmacies** » (580 pharmaciens)

Groupes Facebook régionaux :

- « **Jobs de pharma ile de France** » (7000 pharmaciens et préparateurs, région Ile-de-France)
- « **UE IACO** » (4200 pharmaciens et préparateurs, région Occitanie)
- « **Pharmajob Alsace** » (3500 pharmaciens et préparateurs, région Grand-Est)
- « **Pharmaciens et préparateurs La Réunion** » (3100 pharmaciens et préparateurs, DROM)
- « **PharmaNancy** » (3000 pharmaciens et préparateurs, région Grand Est)
- « **Pharmajob IDF** » (2300 pharmaciens et préparateurs, région Ile-de-France)
- « **Pharmaciens/préparateurs Aquitaine** » (1800 pharmaciens et préparateurs, région Nouvelle-Aquitaine)
- « **REIPO** » (647 pharmaciens et préparateurs, région Occitanie)
- « **Pharmaciens de Guadeloupe, Saint-Barthélemy et Saint Martin** » (640 pharmaciens et préparateurs, DROM)

Groupes de promotion (2014 à 2018) d'étudiants de la Faculté de Pharmacie de Toulouse :

- **Promo 2014-2019**
- **Promo 2015-2020**
- **Promo 2016-2021**
- **Promo 2017-2022**
- **Promo 2018-2023**

E-mailing : de plus de 300 mails récupérés sur des sites d'offres d'emploi réservés à l'officine et envoyés à des pharmacies d'officine dans toute la France.

Autres relais via des connaissances :

- Groupement Giropharm
- Conseil de l'ordre Pharmaciens Charente-Maritime
- Groupement Pharmacorp
- Syndicat FSPF

L'objectif était d'avoir 100 participants à la fin de la diffusion de l'enquête.

II. FICHE-REFLEXE « DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE »

A. Caractéristiques de l'outil

Une fiche réflexe est un document écrit indiquant la procédure à suivre en cas de situation d'urgence (107), qui doit être explicite, synthétique et directement exploitable (108). Bien que la dispensation d'une ordonnance ne soit pas une situation de crise, le format de fiche réflexe à l'officine est adapté à l'acte. En effet, le professionnel de santé, qui dispense l'ordonnance, dispose d'un temps souvent limité pour prodiguer des conseils explicites du médicament prescrit. Une fiche réflexe « dispensation à l'officine » est un vadémécum chronologique de l'analyse de l'ordonnance avec des points clefs à vérifier selon la particularité de la situation et des erreurs de prescription à repérer et corriger. La « fiche d'aide à la dispensation des vasoconstricteurs par voie orale » publiée par l'ANSM en septembre 2020 (*Annexe 3*) a été un modèle de construction qui a permis de respecter des éléments de forme (taille de la fiche, une page recto-verso, couleurs adéquates, interactivité avec des liens hypertextes) et de fond (la chronologie de la dispensation avec une liste non exhaustive des médicaments concernés et les situations particulières).

B. Structure et composition de la fiche réflexe

La dispensation d'une ordonnance est définie selon les bonnes pratiques de dispensation par l'Ordre National des Pharmaciens (109) :

- La première étape du processus est l'analyse de l'ordonnance. Elle implique une vérification sur le fond et sur la forme de la prescription médicale.

- La deuxième étape du processus est le conseil pharmaceutique. Le pharmacien est tenu d'informer le patient sur les précautions à respecter, les risques (effets indésirables, contre-indications) et les mesures d'hygiène à respecter.

Une intervention pharmaceutique est conseillée lorsque le pharmacien identifie un problème qui met en jeu l'efficacité ou la sécurité du traitement. L'article R.4235-61 du Code de la Santé Publique (110) permet au pharmacien de refuser de dispenser un médicament si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger.

La fiche réflexe doit respecter les bonnes pratiques de dispensation et la chronologie de l'acte :

- Le recto expose les antidépresseurs les plus courants selon leur classe pharmacologique et les informations permettant d'analyser l'ordonnance (DCI, princeps, posologie usuelle, effets indésirables, contre-indications, moment de prise).
- Le verso permet au professionnel de santé de repérer toute situation qui nécessite une attention particulière (primo-prescription, arrêt du traitement, personne âgée, femme enceinte ou allaitante).
- Le dernier encart « éducation thérapeutique » permet de compléter le conseil thérapeutique en indiquant au patient les mesures hygiéno-diététiques à respecter ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli.

Les couleurs et les symboles (point d'exclamation, sens-interdit, croix) ont été réfléchis pour rendre la fiche explicite. Les ressources (CRAT (95), Psychiatrienet (84), fiches du réseau Psychiatrie Information Communication (PIC) (111)) ont été insérées en lien hypertexte pour compléter l'aide à la dispensation.

Certains points ont été discutés :

- **L'ordre des classe pharmacologiques** (ISRS/IRSNA, antagonistes α_2 adrénergiques, tricycliques, autres antidépresseurs) afin de respecter les recommandations de prescription (30).
- **Le risque de syndrome sérotoninergique** a été inséré dans l'encart « Quel est le médicament prescrit ? » car ce risque concerne tous les médicaments antidépresseurs (18,112,113).
- **La définition de la personne âgée** (avec comorbidités : 65 ans et plus, sans comorbidités : 75 ans et plus). Néanmoins, il n'y a pas de consensus sur la définition de la personne âgée. La HAS considère que c'est autour de 75 ans que la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent (114).

- **La conduite à tenir en cas d'oubli** qui renvoie vers les fiches PIC en lien hypertexte (111) car elles sont mises à jour régulièrement.
- **Des sources** ont été insérées dans la partie basse du verso de la fiche réflexe. Elles renvoient vers les dernières recommandations de la HAS pour la prise en charge en premier recours de l'épisode dépressif caractérisé de l'adulte (30), vers une étude de cohorte qui montre des taux accrus de tentatives de suicide au cours des 28 premiers jours de traitement (période de levée d'inhibition) (68) et vers un tableau des interactions médicamenteuses via les cytochromes réalisé par les Hôpitaux Universitaires de Genève (20).
- **Le numéro national de prévention du suicide 3114** a été inséré en partie basse du verso de la fiche réflexe. C'est un Service public gratuit piloté par le Ministère de la santé. Souvent méconnu, il fonctionne 24h/24 et 7j/7 et permet une écoute professionnelle et confidentielle. Il permet de répondre aux besoins immédiats des personnes en recherche d'aide (écoute, évaluation, intervention, urgence, orientation ou suivi de crise). Il s'adresse aussi aux professionnels de santé qui peuvent être en contact avec des personnes en détresse ou en quête d'information sur le suicide et sa prévention (115).
- Un encart a été ajouté dans la partie basse du verso qui précise que la fiche réflexe n'est pas exhaustive et qu'elle concerne les situations les plus fréquentes à l'officine.

Certains points ont été écartés car la fiche recto-verso ne peut pas être exhaustive :

- **La classe thérapeutique des IMAO** car rarement prescrits. Une étude sur la prescription des antidépresseurs en ambulatoire réalisée par l'agence du médicament (116) en 1998 révèle que les IMAO ne représentaient que 2,5% des prescriptions. En 2004, une étude sur les ventes d'antidépresseurs nous indique qu'en 2000, les IMAO ne représentaient que 0,6% des prescriptions (116).
- **La pharmacologie** complexe des antidépresseurs par manque de place.
- **Les alternatives au médicament** que l'on peut trouver en officine (phytothérapie, micronutrition, homéopathie, huiles essentielles) car aucune étude clinique n'a prouvé leur efficacité dans l'EDC modéré à sévère.
- **La psychothérapie de soutien** est une composante fondamentale du traitement de la dépression. Elle n'est évoquée que brièvement dans la partie 5 « Education thérapeutique », le pharmacien peut s'assurer de l'existence de celle-ci mais cette prise en charge concerne surtout le psychiatre et le psychologue.
- Il n'y a pas de consensus sur les **médicaments à privilégier pour la femme enceinte**. Seulement un lien hypertexte renvoyant vers le CRAT a été inséré sur les

conseils de l'unité « médicament et grossesse » du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse.

- **Certains effets indésirables** car seuls les plus fréquents ou les plus graves ont été sélectionnés dans le RCP.

- **Certaines précautions d'emploi** comme les interactions potentielles avec les cytochromes (jus de pamplemousse, millepertuis). Ces interactions sont souvent présentes dans le dictionnaire VIDAL (117) mais ne le sont plus dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (118). Par exemple, le risque d'interaction entre du jus de pamplemousse et un ISRS existe (20) mais les bases de données de pharmacovigilance du CRPV ne recensent aucun cas.

- **Certaines contre-indications** ne figurent pas dans la fiche réflexe :

- Association avec les IMAO car peu prescrits.
- Association GAF /Tricycliques. Le GAF est beaucoup plus rare que le glaucome à angle ouvert. Il est d'apparition soudaine et nécessite un traitement médical urgent. Peu de patients connaissent la différence entre le GAF et le glaucome à angle ouvert. Il est difficile de questionner le patient sur cet antécédent.
- Duloxétine / Insuffisance hépatique ou encore Citalopram et Duloxétine / insuffisance rénale sévère car actuellement pas d'accès en officine aux bilans hépatiques et rénal du patient.

- **La définition de l'EDC** remplacée par les différentes phases du traitement recommandées par la HAS (30).

- **La situation particulière d'une prescription d'antidépresseur chez l'enfant ou l'adolescent** car cette situation est peu fréquente à l'officine.

C. Versions de la fiche réflexe

Une fiche réflexe version 1 (*Annexe 4*) a été exposée dans l'enquête à l'ensemble des participants dans le but d'avoir un avis sur le contenu, l'aspect visuel, et d'éventuelles pistes d'amélioration amenant à créer une fiche reflexe version 2.

III. ANALYSES STATISTIQUES

Pour décrire les données issues de l'enquête, nous avons présenté les moyennes pour les variables quantitatives et les effectifs (%) pour les variables qualitatives. Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel Excel®.

RESULTATS

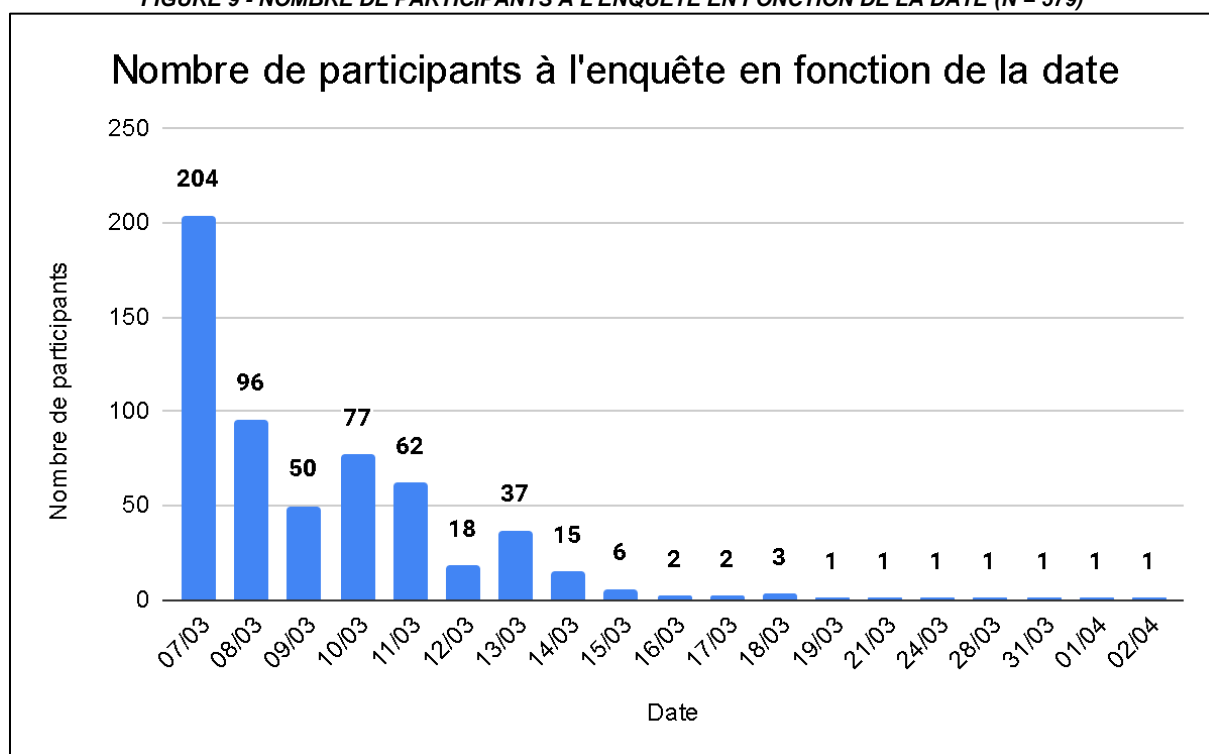
I. RESULTATS DE L'ENQUETE

A. Description des participants

579 acteurs du monde officinal ont répondu à l'enquête « dispensation des antidépresseurs à l'officine » du 7 Mars au 4 Avril 2022 :

- 362 **pharmaciens** d'officine soit **62,5%** des participants
- 93 **préparateurs** en pharmacie soit **16,1%** des participants
- 116 **étudiants** en faculté de pharmacie soit **20%** des participants
- 8 **apprentis préparateurs** soit **1,4%** des participants
- 94% (n = 544) des participants ont répondu lors de la première semaine de diffusion (*Figure 9*).
- 55,8% (n = 323) des participants ont au moins 5 ans d'expérience.

FIGURE 9 - NOMBRE DE PARTICIPANTS A L'ENQUETE EN FONCTION DE LA DATE (N = 579)



Les caractéristiques de la population sont décrites dans le *Tableau 19*.

TABLEAU 19 - DESCRIPTION DES PARTICIPANTS A L'ENQUETE (N = 579)

	<u>N (%)</u>
<u>Rôle dans l'officine</u>	
Pharmaciens	362 (62,5%)
Préparateurs	93 (16,1%)
Etudiants en pharmacie	116 (20%)
Apprentis préparateurs	8 (1,4%)
<u>Expérience dans l'officine</u>	
Moins d'un an	49 (8,5%)
Plus d'un an	207 (35,8%)
Plus de cinq ans	222 (38,3%)
Plus de vingt ans	101 (17,4%)
<u>Secteur de l'officine</u>	
Urbain	241 (41,6%)
Péri-urbain	188 (32,5%)
Rural	150 (25,9%)

B. Attitude générale vis-à-vis du patient sous antidépresseur

Par rapport à d'autres médicaments, 241 participants (**41,6% des participants à l'enquête**) ressentent un **frein ou une difficulté supplémentaire** pour engager la discussion avec le patient sous antidépresseur.

Cette donnée a été analysée selon :

- Le rôle exercé dans l'officine (*Figure 10*)
- Le nombre d'années d'expérience (*Figure 11*)

Parmi les participants qui ressentent une difficulté supplémentaire, 97,5% (n = 235) des participants l'expliquent par :

- Un **problème de confidentialité** (51,4%, n = 130)
- Des **craintes que le patient n'ait pas conscience de sa maladie** (52,6%, n = 133)
- Une **stigmatisation des maladies mentales** (51,4%, n = 130)

Certains participants évoquent d'autres problématiques ou complètent les explications précédentes :

- Cinq participants évoquent la « **difficulté qu'éprouvent les patients à se confier sur le sujet** ».

- Cinq participants ont « **peur de vexer, de blesser, d'offenser ou de froisser** » par « **maladresse** ». Ils évoquent un « **sujet tabou** » et « **la honte ou la culpabilité** » ressentie chez certains patients.
- Deux participants ont « **peur d'être intrusif** », craignent de « **gêner le patient** » en rentrant dans son intimité.
- Un participant ressent comme frein le « **déni** » de certains patients face à la maladie.
- Un participant rappelle que « **les antidépresseurs ont de nombreuses indications** » et qu'engager la discussion peut être délicat si le terrain choisi n'est pas le bon.
- Un participant est freiné par les « **pleurs au comptoir** ».

Les participants qui ouvrent la discussion sur la maladie et le traitement de façon systématique ou fréquente représentent 51,8% (n = 300) des participants (*Figure 12*).

FIGURE 10 – FREIN OU DIFFICULTE SUPPLEMENTAIRE POUR ENGAGER LA DISCUSSION EN FONCTION DU ROLE DANS L'OFFICINE (N = 579)

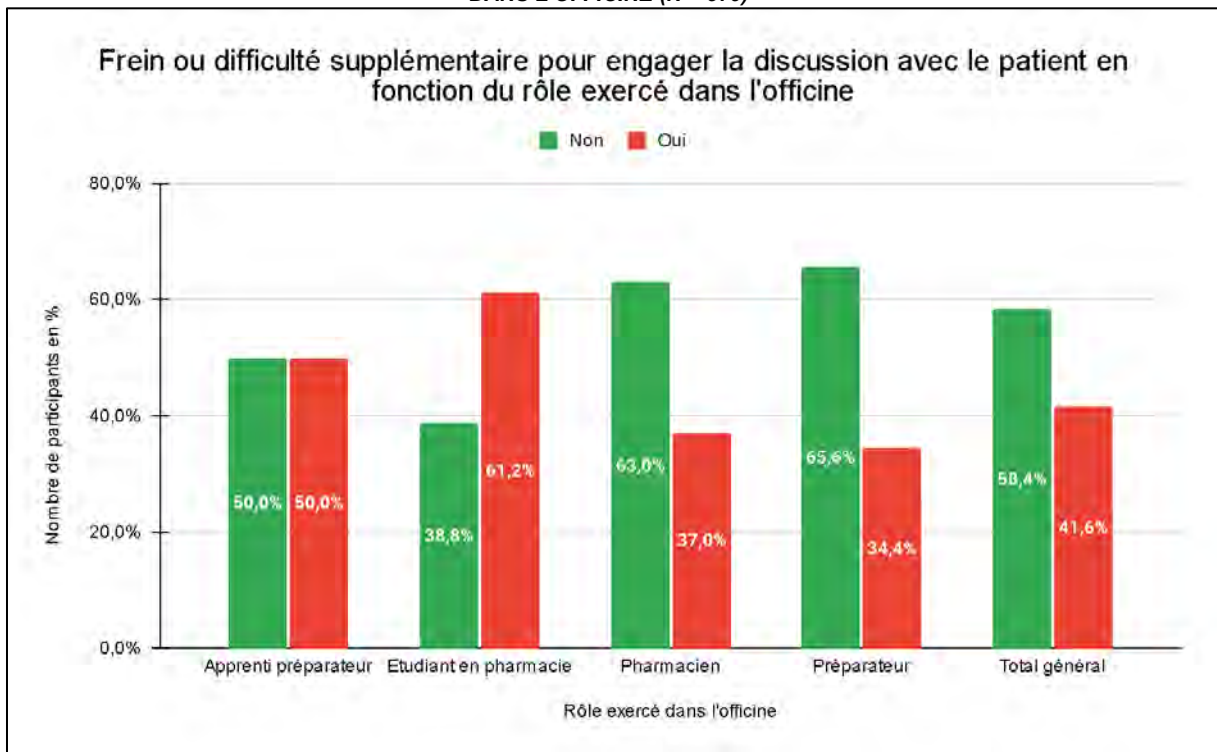


FIGURE 11 - FREIN OU DIFFICULTE SUPPLEMENTAIRE POUR ENGAGER LA DISCUSSION AVEC LE PATIENT EN FONCTION DU NOMBRE D'ANNEES D'EXPERIENCE EN OFFICINE (N = 579)

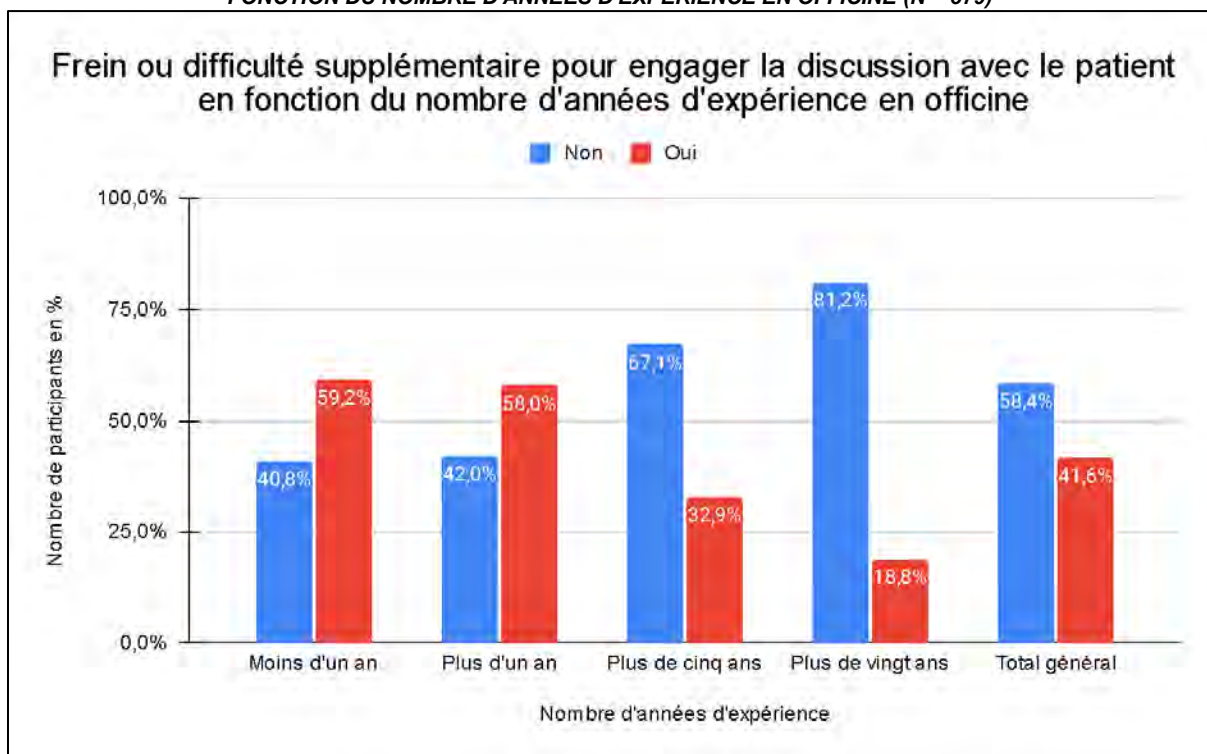
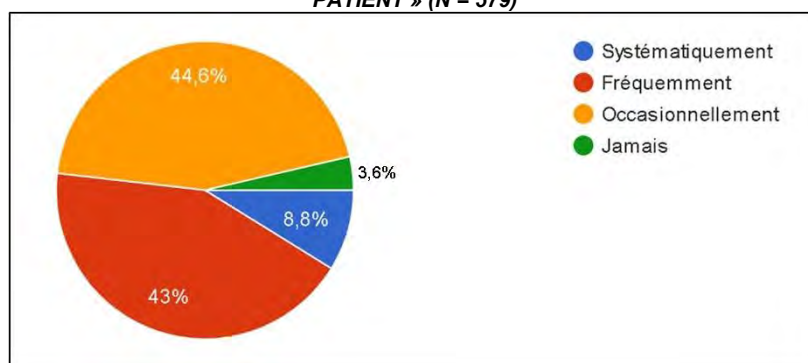


FIGURE 12 - REPONSE A LA QUESTION « VOUS OUVREZ LA DISCUSSION SUR LA MALADIE ET LE TRAITEMENT DU PATIENT » (N = 579)

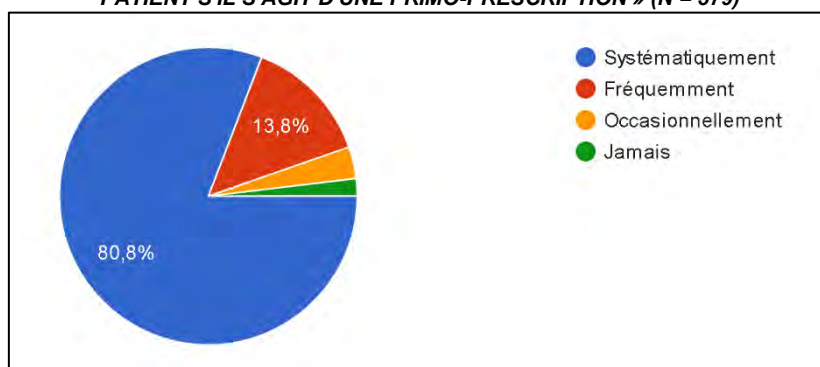


C. Mise en situation: primo prescription, renouvellement et situation de détresse

1. Cas d'une primo prescription

Lorsqu'ils ne retrouvent pas d'historique sur la carte vitale, 80,8% (n = 468) des participants questionnent systématiquement le patient pour savoir si c'est une primo-prescription d'antidépresseur (Figure 13).

FIGURE 13 – REPOSE A LA QUESTION « UN PATIENT VOUS PRESENTE UNE ORDONNANCE AVEC UN ANTIDEPRESSEUR. A LA LECTURE DE LA CARTE VITALE, VOUS N'AVEZ PAS D'HISTORIQUE. VOUS DEMANDEZ AU PATIENT S'IL S'AGIT D'UNE PRIMO-PRESCRIPTION » (N = 579)



Les réponses des participants en fonction de leur rôle dans l'officine, de leur expérience et du secteur de l'officine sont décrites dans le *Tableau 20*.

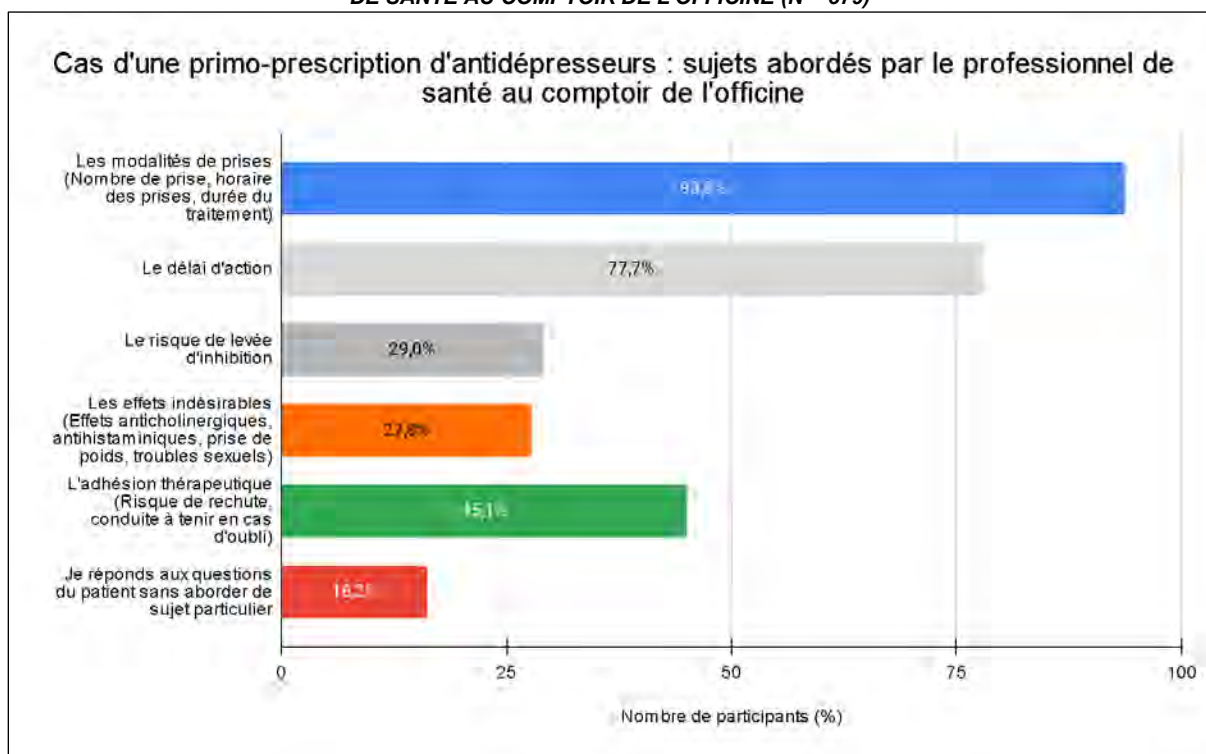
TABLEAU 20 - REPOSE A LA QUESTION « UN PATIENT VOUS PRESENTE UNE ORDONNANCE AVEC UN ANTIDEPRESSEUR. A LA LECTURE DE LA CARTE VITALE, VOUS N'AVEZ PAS D'HISTORIQUE. VOUS DEMANDEZ AU PATIENT S'IL S'AGIT D'UNE PRIMO-PRESCRIPTION » EN FONCTION DU ROLE DU PARTICIPANT DANS L'OFFICINE, DE SON EXPERIENCE ET DU SECTEUR DE L'OFFICINE

	<u>Systématiquement.</u> <u>n (%)</u>	<u>Fréquemment.</u> <u>n (%)</u>	<u>Occasionnellement.</u> <u>n (%)</u>	<u>Jamais.</u> <u>n (%)</u>
<u>Rôle dans l'officine</u>				
Pharmaciens	310 (85,6%)	40 (11%)	8 (2,2%)	4 (1,1%)
Préparateurs	71 (76,3%)	16 (17,2%)	4 (4,3%)	2 (2,2%)
Etudiants en pharmacie	83 (71,6%)	23 (19,8%)	6 (5,2%)	4 (3,4%)
Apprentis préparateurs	4 (50%)	1 (12,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)
<u>Expérience dans l'officine</u>				
Moins d'un an	33 (67,3%)	11 (22,4%)	3 (6,1%)	2 (4,1%)
Plus d'un an	165 (79,7%)	31 (15%)	5 (2,4%)	6 (2,9%)
Plus de cinq ans	188 (84,7%)	23 (10,4%)	9 (4,1%)	2 (0,9%)
Plus de vingt ans	82 (81,2%)	15 (14,9%)	3 (3%)	1 (1%)
<u>Secteur de l'officine</u>				
Urbain	181 (75,1%)	44 (18,3%)	10 (4,1%)	6 (2,5%)
Péri-urbain	161 (85,6%)	19 (10,1%)	4 (2,1%)	4 (2,1%)
Rural	126 (84,0%)	17 (11,3%)	6 (4%)	1 (0,7%)

Lors de la dispensation d'une primo-prescription d'un antidépresseur, les sujets abordés par le professionnel de santé sont présentés *Figure 14*.

Seuls 1,7% (n = 10) des participants affirment uniquement « répondre aux questions du patient sans aborder de sujet particulier » lors d'une primo-prescription. Le délai d'action de l'antidépresseur à son initiation est abordé à 83,7% (n = 303) par les pharmaciens et 67,7% (n = 63) par les préparateurs. Le risque de levée d'inhibition à l'instauration du traitement est abordé par 34% (n = 123) des pharmaciens et 15,1% (n = 14) des préparateurs.

FIGURE 14 - CAS D'UNE PRIMO-PRESCRIPTION D'ANTIDEPRESSEUR : SUJETS ABORDES PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE AU COMPTOIR DE L'OFFICINE (N = 579)

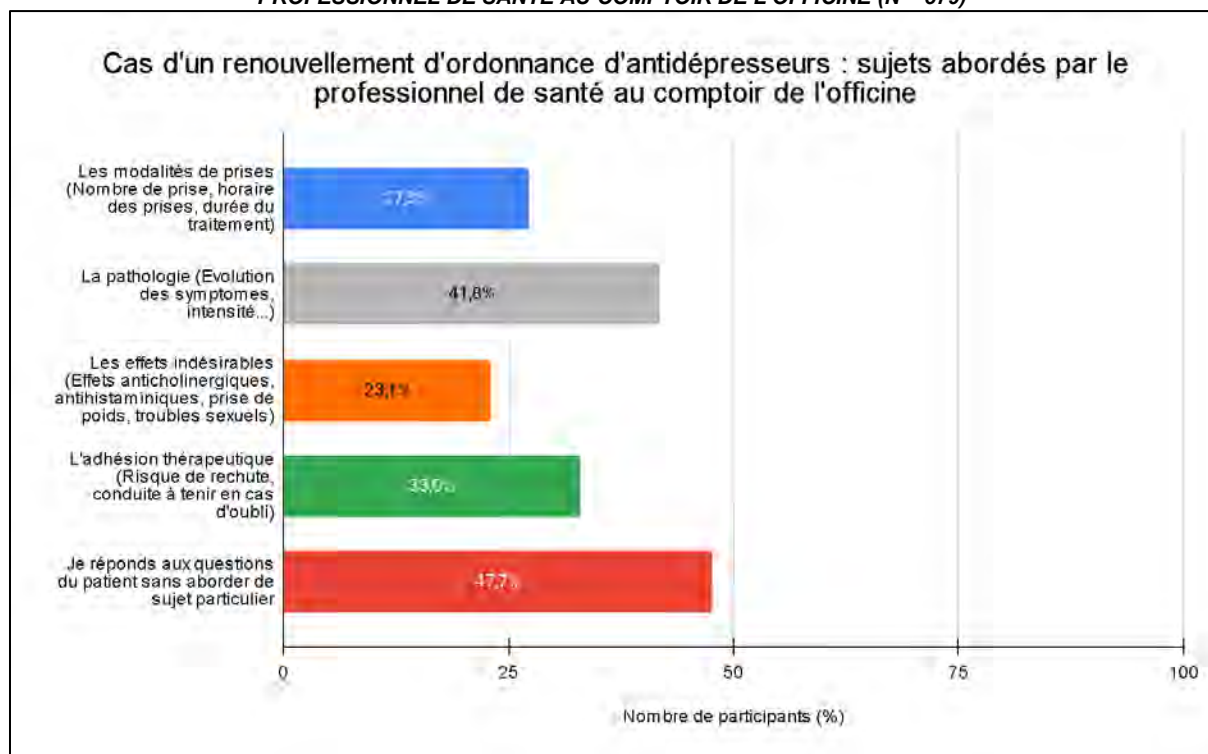


2. Cas d'un renouvellement d'ordonnance d'antidépresseur

Lors de la dispensation d'un renouvellement d'un antidépresseur, les sujets abordés par le professionnel de santé sont présentés *Figure 15*.

Dans presque un tiers des cas (n = 179, 30,9%), le professionnel de santé n'aborde aucun sujet particulier lors de la dispensation d'un renouvellement d'ordonnance d'antidépresseurs. Les participants qui donnent le plus de recommandations sur les effets indésirables sont ceux qui ont le moins d'expérience en officine (32,7% (n = 16) de ceux qui ont « moins d'une année d'expérience »).

FIGURE 15 - CAS D'UN RENOUVELLEMENT D'ORDONNANCE D'ANTIDEPRESSEUR : SUJETS ABORDES PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE AU COMPTOIR DE L'OFFICINE (N = 579)

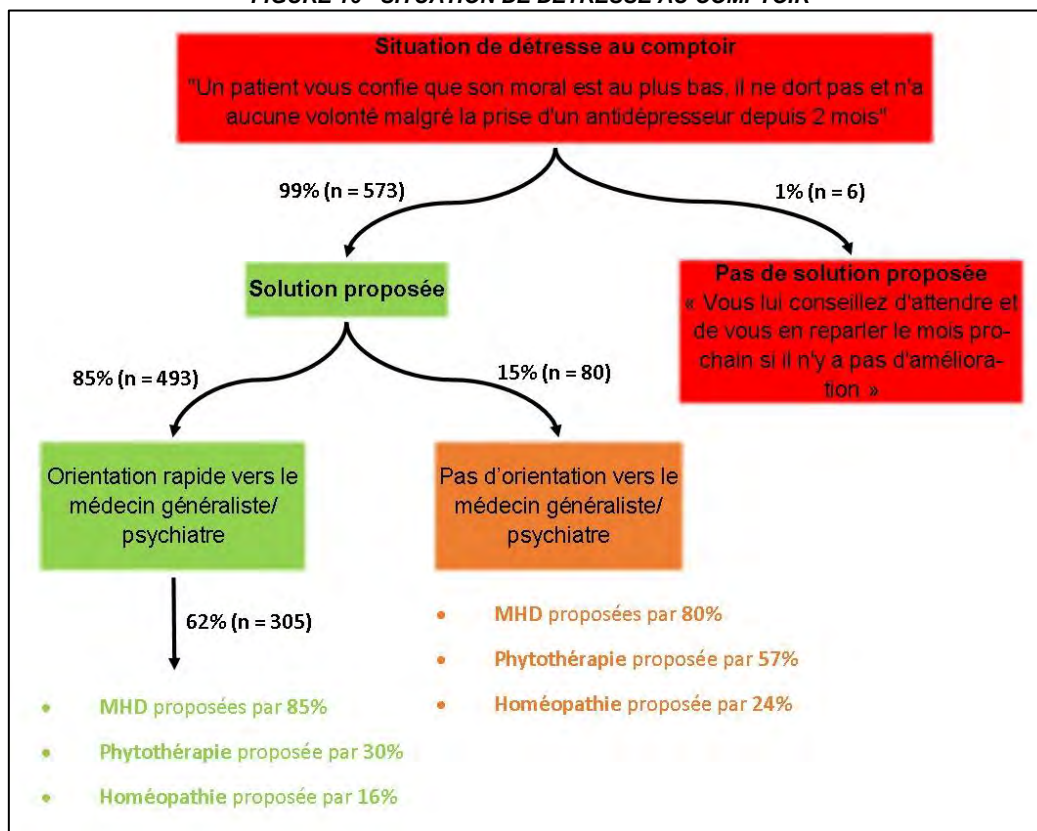


3. Situation de détresse au comptoir

Les résultats de la situation de détresse « Un patient vous confie que son moral est au plus bas, qu'il ne dort pas et n'a aucune volonté malgré la prise d'un antidépresseur depuis 2 mois » sont présentés *Figure 16*. Ces résultats ont été analysés selon le nombre d'années d'expérience :

- 28,6% (n = 14) des professionnels de santé avec peu d'expérience (« moins d'un an d'expérience ») n'orientent pas vers le médecin dans cette situation.
- 11,9% (n = 12) des professionnels de santé avec la plus grande expérience (« plus de vingt ans d'expérience ») n'orientent pas vers le médecin dans cette situation.
- 57,5% (n = 333) des participants proposent des mesures hygiéno-diététiques (MHD) telles qu'une activité sportive régulière et une alimentation équilibrée. Parmi les participants les moins expérimentés, 75,5% (n = 37) proposent des MHD.
- Après avoir orienté le patient vers le médecin, 62% (n = 305) des sondés complètent leur conseil avec des mesures hygiéno-diététiques, de la phytothérapie ou de l'homéopathie.
- Toutes situations confondues, 23,7% (n = 137) des participants conseillent de la phytothérapie.

FIGURE 16 - SITUATION DE DETRESSE AU COMPTOIR

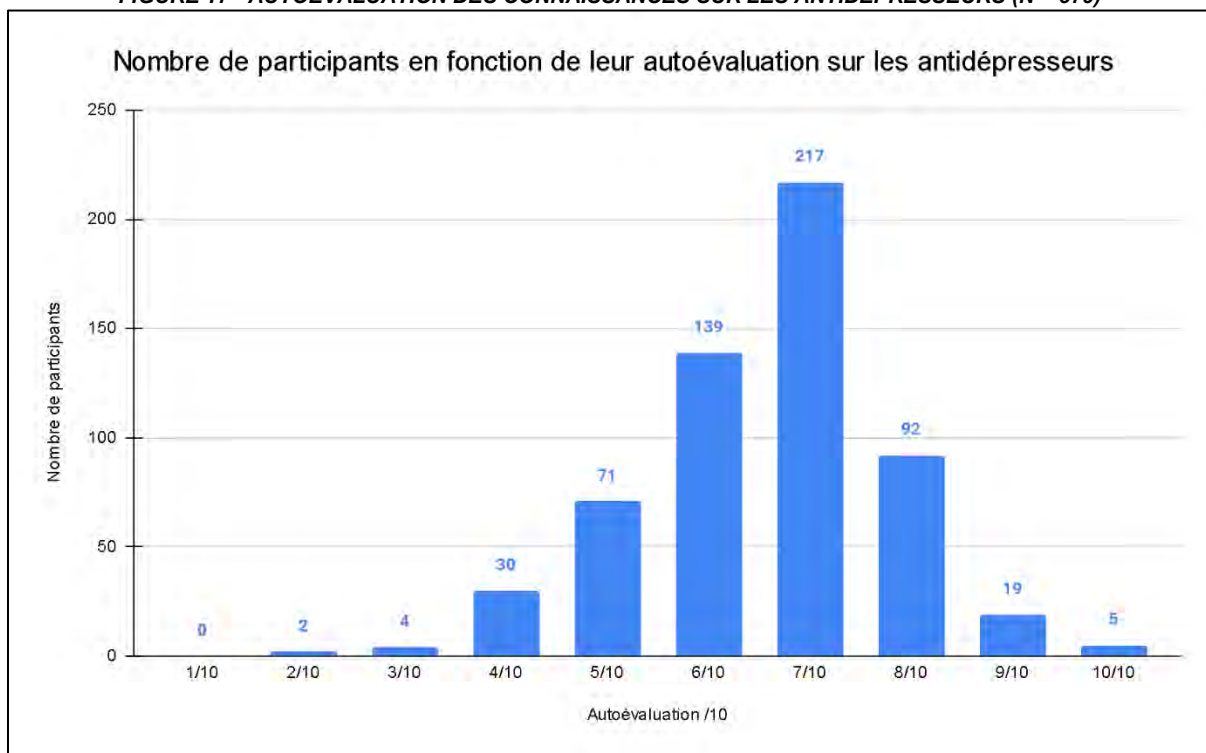


D. Evaluation des connaissances sur les antidépresseurs

1. Autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs

Pour l'autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs, les participants s'attribuent une note moyenne de 6,6/10 selon l'échelle de Likert. Le nombre de participants en fonction de leur autoévaluation est présenté *Figure 17*.

FIGURE 17 - AUTOEVALUATION DES CONNAISSANCES SUR LES ANTIDEPRESSEURS (N = 579)



2. Questionnaires à choix multiples pour évaluer les connaissances des participants

La correction des QCM est en *Annexe 2*.

Les participants obtiennent une note moyenne de 7,4/10.

Ces résultats ont été décrits selon le rôle dans l'officine (*Annexe 5*) :

- **Les étudiants obtiennent une note moyenne de 7,6/10.**
 - Les QCM les moins réussis sont les modalités de prise de la Miansérine (49% (n = 57) de bonnes réponses dans cette population et 63% (n = 365) de bonnes réponses pour l'ensemble des participants) et le délai d'action des antidépresseurs (79% (n = 92) de bonnes réponses dans cette population et 88% (n = 509) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants).
 - Le QCM le mieux réussi concerne les antidépresseurs tricycliques (moyenne de 74% (n = 86) de bonnes réponses dans cette population sur les quatre QCM en lien avec les antidépresseurs tricycliques et 60% (n = 347) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants).
- **Les pharmaciens obtiennent une note moyenne de 7,7/10.**
- **Les préparateurs en pharmacie obtiennent une note moyenne de 5,9/10**

- Les QCM les moins réussis concernent les antidépresseurs tricycliques (moyenne de 36% (n = 33) de bonnes réponses dans cette population sur les quatre QCM en lien avec les antidépresseurs tricycliques et 60% (n = 347) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants). Ils concernent aussi les effets indésirables des antidépresseurs (moyenne de 58% (n = 54) de bonnes réponses dans cette population sur les quatre QCM en lien avec les effets indésirables et 78% (n = 452) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants).

- **Les apprentis préparateurs obtiennent une note moyenne de 5,4/10.**

Ces résultats ont été analysés selon le nombre d'années d'expérience (*Annexe 5*) :

- Les QCM les moins réussis chez les participants ayant le moins d'expérience (« moins d'un an ») sont les modalités de prise de la Miansérine (47% (n = 23) de bonnes réponses dans cette population et 63% (n = 365) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants) et la contre-indication entre l'Amiodarone et le Citalopram par allongement de l'intervalle QT (67% (n = 33) de bonnes réponses dans cette population et 81% (n = 469) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants).
- Les QCM les moins réussis chez les participants ayant le plus d'expérience (« plus de vingt ans ») concernent les antidépresseurs tricycliques (moyenne de 55% (n = 56) de bonnes réponses dans cette population sur trois QCM en lien avec les antidépresseurs tricycliques et 66% (n = 384) de bonnes réponses sur l'ensemble des participants).

Les QCM les plus réussis concernent :

- Le délai d'action d'un antidépresseur (88% de bonnes réponses, n = 510).
- Le risque de syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal de l'antidépresseur (91% de bonnes réponses, n = 527).
- L'association possible en début de traitement anxiolytique/antidépresseur (84% de bonnes réponses, n = 486).
- Le risque de levée d'inhibition en début de traitement (85% de bonnes réponses, n = 492).

Les QCM les moins réussis sont au sujet :

- L'effet antihistaminique de l'Amitriptyline (Laroxyl®) (53% de bonnes réponses, n = 307).
- L'effet anticholinergique, inconvénient des médicaments tricycliques (52% de bonnes réponses, n = 301).

- La Miansérine et la Mirtazapine qui sont recommandées chez le sujet âgé (59% de bonnes réponses, n = 342).

E. Outils pour améliorer la dispensation des antidépresseurs et proposition d'une fiche réflexe

Les participants à l'enquête ont mis en évidence l'intérêt de certains outils proposés pour améliorer la dispensation des antidépresseurs :

- **L'outil « Fiche réflexe »** est approuvé à 97,8% (n = 566).
- **Les réunions d'équipe avec analyse d'ordonnance et rappels de connaissances** sont approuvées à 79,8% (n = 462). Les étudiants en pharmacie approuvent ce format à 89,7% (n = 104).
- **L'outil « Webinaire ou webconférence »** est approuvé à 66,2% (n = 383). Les résultats sont hétérogènes : les préparateurs en pharmacie qui ont plus de vingt ans d'expérience l'approuvent à 78,3% (n = 18) alors que les pharmaciens les moins expérimentés l'approuvent à 52,6% (n = 10).
- **La session DPC en lien avec l'université ou l'hôpital** est approuvée par 63,6% (n = 368) des participants. Les pharmaciens l'approuvent à 71% (n = 257) et les préparateurs l'approuvent à 50,6% (n = 47).
- **Le passage d'un patient-mystère qui évaluerait la dispensation de l'antidépresseur** est approuvé par 22,6% (n = 131) des participants.

F. Pour aller plus loin : vers des entretiens personnalisés avec les patients sous antidépresseurs ?

Parmi les professionnels de santé interrogés, 68% pensent que des entretiens personnalisés sont envisageables avec des patients sous antidépresseur. Ces résultats ont été décrits selon le rôle dans l'officine et le nombre d'années d'expérience (*Tableau 21*). Parmi les participants les moins expérimentés (« moins d'un an d'expérience »), 85,7% (n = 42) approuvent l'idée d'un entretien personnalisé.

TABLEAU 21 - REPONSE A LA QUESTION « PENSEZ-VOUS QUE DES ENTRETIENS PERSONNALISES SOIENT ENVISAGEABLES AVEC DES PATIENTS SOUS ANTIDEPRESSEUR ? » EN FONCTION DU ROLE DU PARTICIPANT DANS L'OFFICINE ET DE SON EXPERIENCE

Votre rôle dans l'officine	Votre expérience au comptoir	Non	Oui
Apprenti préparateur	<i>Moins d'un an</i>	100,0%	0,0%
	<i>Plus d'un an</i>	33,3%	66,7%
	<i>Plus de cinq ans</i>	0,0%	100,0%
Etudiant en pharmacie	<i>Moins d'un an</i>	10,3%	89,7%
	<i>Plus d'un an</i>	28,2%	71,8%
	<i>Plus de cinq ans</i>	22,2%	77,8%
Pharmacien	<i>Moins d'un an</i>	15,8%	84,2%
	<i>Plus d'un an</i>	37,6%	62,4%
	<i>Plus de cinq ans</i>	37,2%	62,8%
	<i>Plus de vingt ans</i>	30,8%	69,2%
Préparateur	<i>Plus d'un an</i>	7,1%	92,9%
	<i>Plus de cinq ans</i>	33,9%	66,1%
	<i>Plus de vingt ans</i>	39,1%	60,9%
Total général		32,0%	68,0%

81 participants ont laissé un commentaire dans le champ libre proposé à propos d'un entretien personnalisé avec un patient sous antidépresseur. Le résumé des commentaires a été classé en plusieurs thèmes :

- **Formation préalable nécessaire** : 4 participants soulignent qu'il est indispensable d'être formé sur les antidépresseurs (pharmacologie, effets indésirables, contre-indications) et plus généralement sur l'approche psychologique du patient.
- **Coordination avec le médecin généraliste et le psychiatre** : 10 participants suggèrent de réaliser cet entretien avec l'accord du prescripteur et de façon coordonnée. Certains proposent qu'un compte rendu soit envoyé au prescripteur à la fin de l'entretien.
- **Moment opportun pour réaliser cet entretien** :
 - L'entretien individuel doit être réalisé à l'initiation de l'antidépresseur (10 participants).
 - Un suivi peut être réalisé de façon trimestrielle (3 participants) ou annuelle.
 - Un participant propose de réaliser cet entretien à l'arrêt du traitement.
- **Lieu** : 8 participants suggèrent de réaliser l'entretien directement au comptoir de l'officine alors que 10 participants préconisent de réaliser cet entretien dans un espace qui garantit la confidentialité du patient.
- **Durée de l'entretien** : tous les commentaires à ce sujet proposent un entretien rapide de 5 à 15 minutes.

- **Contenu de l'entretien :**
 - 14 participants évoquent la tolérance au traitement et les effets indésirables.
 - 9 participants évoquent l'adhésion thérapeutique au traitement et la bonne observance.
 - 7 participants évoquent les conseils à donner sur des mesures hygiéno-diététiques (hygiène de vie, alimentation chronobiologique, sommeil, activité physique, yoga, méditation en pleine conscience, art-thérapie, micronutrition).
 - 6 participants évoquent les interactions médicamenteuses (analyse des nouveaux traitements prescrits, mise en garde contre l'automédication).
 - 6 participants évoquent le mode de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli.
 - 5 participants évoquent l'amélioration de l'état du patient (disparition des idées suicidaires, évolution de l'état psychique).
 - 2 participants évoquent le risque de levée d'inhibition en début de traitement et de syndrome de sevrage en cas d'arrêt.
- **Rémunération de l'entretien :** 4 participants soulignent le fait que cet entretien serait chronophage et devrait être rémunéré par l'assurance maladie.
- **Risque soulevé :** 4 participants insistent sur un entretien orienté avec des points clefs à aborder pour éviter de tomber dans une forme de « psychothérapie déguisée ». Ils préconisent d'insister sur le suivi pharmacologique et non psychologique.

II. FICHE REFLEXE

Le retour des participants sur la première version de la fiche réflexe (*Annexe 4*) au sujet du contenu et de l'aspect visuel sont présentés respectivement dans la *Figure 18* et dans la *Figure 19*. Les participants ont attribué la note moyenne de 4,6/5 au contenu de la fiche et la note moyenne de 4,2/5 à l'aspect visuel et clarté de la fiche.

Des commentaires ont été proposés par 79 (13,3%) participants à l'enquête : 49 commentaires sont constructifs et suggèrent des axes d'amélioration de la première fiche réflexe, que ce soit sur le contenu (*Figure 20*) ou sur la forme (*Figure 21*).

FIGURE 18 - NOTE ATTRIBUEE PAR LES PARTICIPANTS AU CONTENU DE LA FICHE REFLEXE

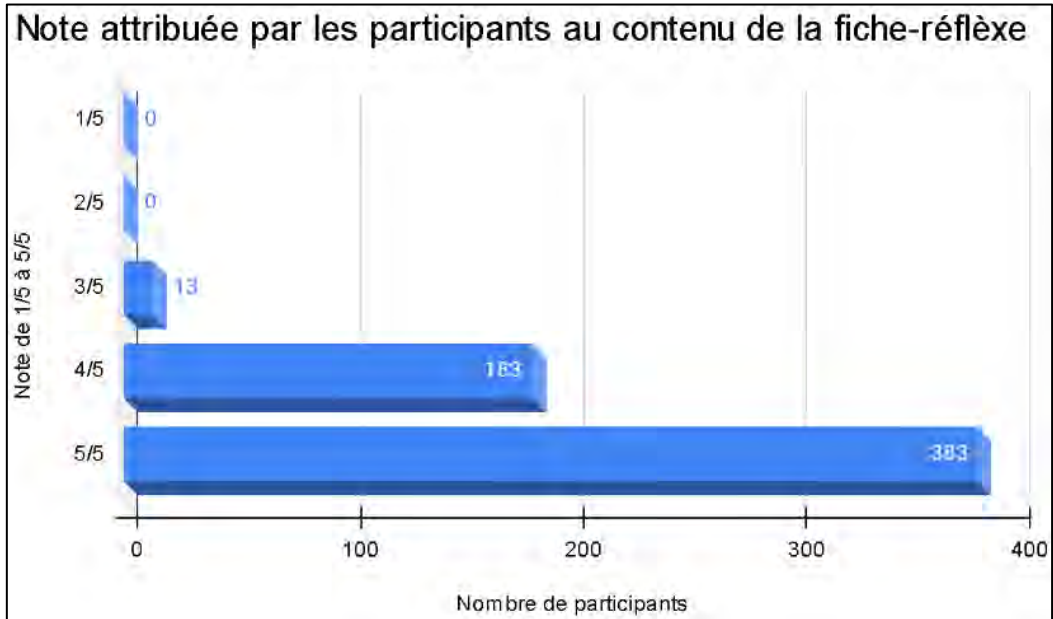


FIGURE 19 - NOTE ATTRIBUEE PAR LES PARTICIPANTS A L'ASPECT VISUEL DE LA FICHE REFLEXE

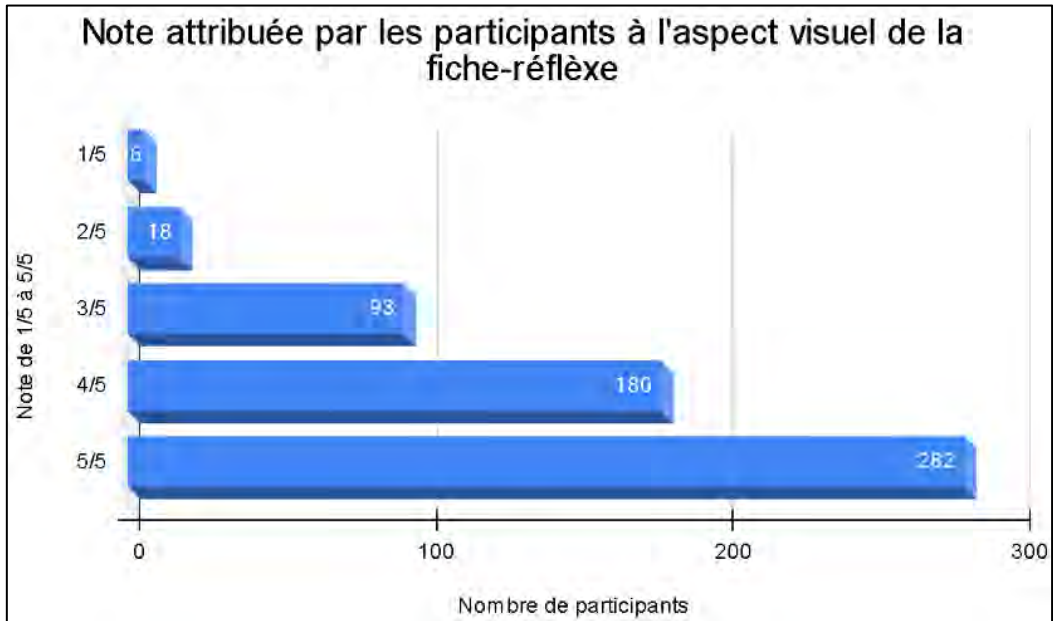


FIGURE 20 - DIAGRAMME RADIAL DES PROPOSITIONS D'AMELIORATION DE LA FICHE REFLEXE A PROPOS DE SON CONTENU

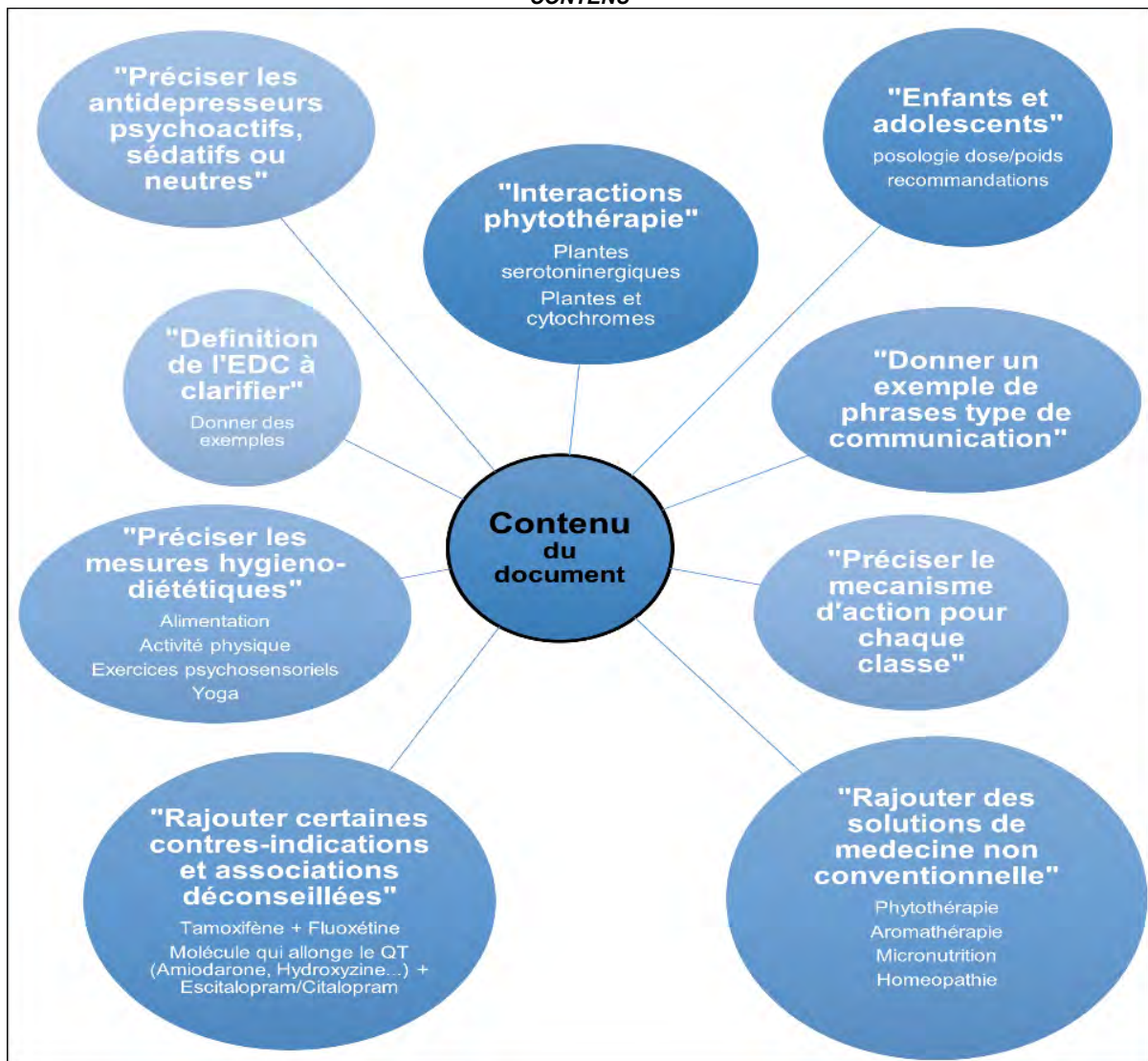
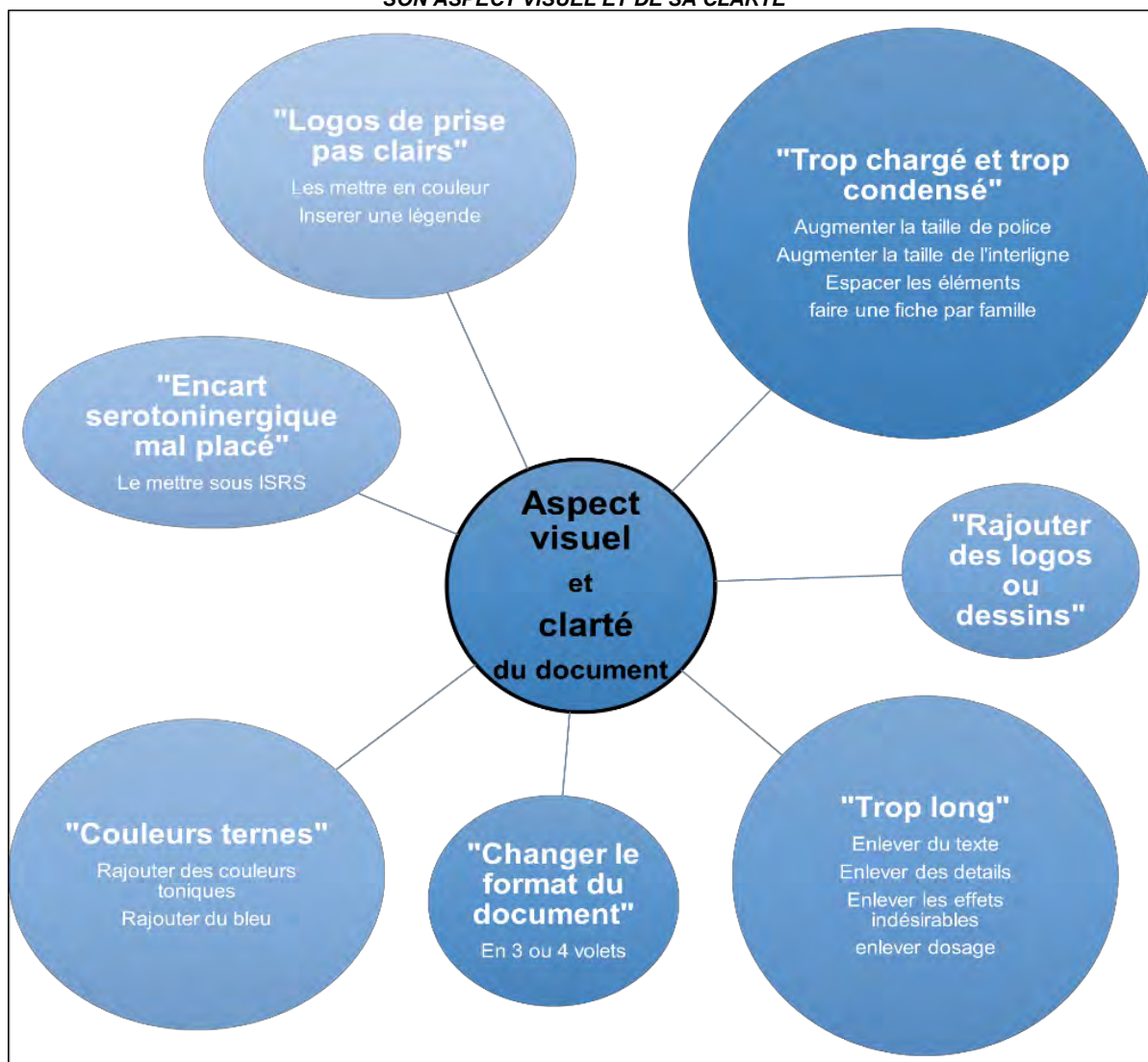


FIGURE 21 - DIAGRAMME RADIAL DES PROPOSITIONS D'AMELIORATION DE LA FICHE REFLEXE A PROPOS DE SON ASPECT VISUEL ET DE SA CLARTE



Une version finale de la fiche réflexe (*Figure 22*) a été réalisée en prenant en compte les axes d'améliorations suggérés. Les changements apportés sont :

- Changement des couleurs vers des tons moins ternes.
- Simplification du tableau des ISRS.
- Ajout d'une légende pour les logos de prise (Soleil = privilégier la prise le matin, Lune = privilégier la prise le soir).
- Ajout de la contre-indication entre le Citalopram ou l'Escitalopram et les médicaments qui allongent l'intervalle QT (avec exemples de molécules qui allongent l'intervalle QT).
- Ajout d'un QR code qui renvoie vers un google drive avec un ensemble de ressources qui complètent la fiche réflexe (*Figure 2, Figure 3, Figure 4, Figure 5, (14,20,40,84,91,105,111,118)*).

DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE



Pour en savoir plus

Un Episode Dépressif Caractérisé (EDC) modéré à sévère nécessite un traitement antidépresseur (1) :

- ◇ En phase aiguë (4 à 8 semaines), le traitement vise à obtenir une rémission complète
- ◇ En cas de rémission partielle, il est recommandé d'augmenter la posologie ou de changer le traitement antidépresseur
- ◇ En cas de rémission complète, le patient entre dans une phase de consolidation (6 à 12 mois) avec poursuite du traitement
- ◇ En cas de récurrence d'EDC, la phase de maintien (sur plusieurs années) vise à éviter la survenue d'un nouvel épisode

! Les antidépresseurs ont également d'autres indications (douleurs neuropathiques, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs...)

1 Quel est l'antidépresseur prescrit ?

ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine)
 et **IRSNA** (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline)

/SRS	CITALOPRAM (Seropram®)	10 à 40mg/j	☀
	ESCITALOPRAM (Seroplex®)	5 à 20mg/j	☀
	FLUVOXAMINE (Floxyfral®)	100 à 300mg/j	☾
	FLUOXÉTINE (Prozac®)	20 à 60mg/j	☀
	PAROXÉTINE (Deroxat®)	20 à 60mg/j	☀
/RSNA	SERTRALINE (Zoloft®)	50 à 200mg/j	☀
	DULOXÉTINE (Cymbalta®)	60 à 120mg/j	☀
	MILNACIPRAN (Ixel®)	25 à 100mg/j	☀
	VENLAFAXINE (Effexor®)	37,5 à 375mg/j	☀



Effets indésirables

- ▽ Troubles digestifs transitoires
- ▽ Troubles sexuels,
- ▽ Hyponatrémie
- ▽ IRSNA → Troubles cardiaques
- ▽ FLUOXÉTINE → Anorexigène
- ▽ PAROXÉTINE → Anticholinergique

▽ ESCITALOPRAM/CITALOPRAM → Allongement de l'intervalle QT



Contre-indication avec :

Médicaments qui allongent le QT
 (AMIODARONE, HYDROXYZINE, DOMPÉRIDONE, FLUOROQUINOLONES, MACROLIDES, ETC.)

Précautions d'emploi :

- ▽ Association avec AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et AVK (antivitamine K) = risque de saignement
- ▽ ISRS et IRSNA sont tous métabolisés par les cytochromes P450 = risque d'interactions à vérifier (2)

Antagonistes α2-adrénergiques

MIANSERINE (Athymit®)	30 à 90mg/j	☾
MIRTAZAPINE (Norset®)	15 à 45mg/j	☾



Effets indésirables

- ▽ Orexigène et prise de poids
- ▽ Effet sédatif
- ▽ Troubles digestifs
- ▽ Hypotension orthostatique

Tricycliques (Imipraminiques)

AMITRIPTYLINE (Laroxyl®)	25 à 250mg/j	☾
CLOMIPRAMINE (Anafranil®)	50 à 150mg/j	☀
DOSULEPINE (Prothiaden®)	75 à 150mg/j	☀
TRIMIPRAMINE (Surmontil®)	75 à 150mg/j	☾



Effets indésirables

- ▽ **Effets anticholinergiques :** Sècheresse buccale, constipation, tachycardie, rétention urinaire, tremblement des extrémités, confusion



Contre-indication avec :

- ▽ Antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde récent, insuffisance coronarienne)
- ▽ Troubles uréthro-prostatiques

Hypotension orthostatique
 Insomnie/agitation
 Allongement du QT

Troubles sexuels
 Prise de poids
 Sédation

Autres antidépresseurs

AGOMELATINE (Valdoxan®)	25 à 50mg/j	☾	Céphalées, vertiges, toxicité hépatique
TIANEPTINE (Stablon®)	12,5 à 37,5mg/j	☀	Hyponatrémie, toxicité hépatique, symptômes extrapyramidaux, risque de pharmacodépendance
VORTIOXÉTINE (Brintellix®)	5 à 20mg/j	☀	Baisse de l'appétit, hyponatrémie, allongement du QT

TOUT antidépresseur + molécule sérotoninergique (TRAMADOL, LITHIUM, MOCLOBÉMIDE, TRIPTANS, FENTANYL, MILLEPERTUIS, DÉXTROMÉTHORPHANE, MÉTHADONE, ONDANSÉTRON, ETC.)

= Risque de syndrome sérotoninergique (mise en jeu du pronostic vital)

Signes d'alerte → confusion, nervosité, fièvre, rigidité musculaire, sudation

LÉGENDE : ☀ = privilégier la prise le matin ☾ = privilégier la prise le soir

2 Cas d'une primo-prescription



Instauration du traitement à des **doses progressives**
+
Délai d'apparition de l'effet thérapeutique :
2 à 4 semaines

! Levée d'inhibition = Risque accru de suicide en début de traitement (3)

Les antidépresseurs dynamisent rapidement le patient alors que l'inversion de l'humeur est plus retardée

Surveillance étroite du patient

+
(selon le contexte)

Co-prescription limitée dans le temps d'anxiolytique (type benzodiazépine)

3 Cas de l'arrêt du traitement



Arrêt progressif et programmé
avec le patient

+
Diminution de la posologie
sur 1 à 6 mois

! Syndrome de sevrage = Si arrêt précoce et brutal

Durée : 1 à 2 semaines en général

Symptômes :

- ◇ Anxiété, agitation, tremblements, agressivité
- ◇ Insomnie (avec rêves vifs et cauchemars)
- ◇ Nausées, vertiges
- ◇ Hypersudation

Modification du traitement : **Initiation, switch** ou **arrêt** de molécule → <https://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/SwitchAntidepressants>

4 Détecter les situations à risque

Sujet âgé

→ Avec comorbidités : 65 ans et +
ou : 75 ans et +

✗ Tricycliques (effets anticholinergiques et risque d'hypotension orthostatique)

Molécules à privilégier selon le contexte :

SERTRALINE → chez le patient avec des antécédents cardiovasculaires
VENLAFAXINE → psychotonique, en absence d'hypertension artérielle non contrôlée
MIRTAZAPINE/MIANSÉRINE → en cas de dénutrition ou d'insomnie
CITALOPRAM/ESCITALOPRAM → si pas de molécule torsadogène associée



Posologie maximale chez le sujet âgé :

Citalopram : **20mg/j**

Escitalopram : **10mg/j**

Femme enceinte ou allaitante

! Découverte d'une grossesse → Pas d'arrêt brutal

Pour toute question :
CRPV (Unité médicament et grossesse)
medrepro@chu-toulouse.fr

Désir de grossesse : Consultation médicale pour réévaluer une prescription au long cours d'antidépresseur(s)

Molécules à privilégier → se référer au **CRAT** (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)

Allaitement : PAROXÉTINE/SERTRALINE (Faible passage dans le lait)

5 Education thérapeutique

Hygiène de vie :

- ▽ Eviter alcool + autres produits toxiques déprimeurs du système nerveux central
- ▽ Respecter le rythme nyctéméral et la durée suffisante de sommeil
- ▽ Privilégier une alimentation équilibrée et une activité physique régulière
- ▽ Éviter la consommation d'excitants comme le café et le thé, surtout le soir
- ▽ Être prudent lors d'un sevrage tabagique, le tabac est inhibiteur du CYP1A2, risque de surdosage de certains antidépresseurs (2)

Oubli d'une prise :

↓
Retard < 2h : prise immédiate

Retard > 2h : Se référer aux **fiches PIC** du médicament

Ne jamais doubler la dose pour compenser l'oubli



Psychothérapie = composante fondamentale du traitement de la dépression.
Elle repose sur des séances régulières dans lesquelles l'adhésion thérapeutique et la réponse au traitement y sont régulièrement réévaluées.

(1) Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soin de premier recours. HAS. Octobre 2017

(2) Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-GlycoProtéine (p-GP). Disponible sur www.hug.ch

(3) Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. BMJ. (02/2015)



DISCUSSION

A travers une enquête intitulée « Dispensation des antidépresseurs à l'officine », ce travail réalise dans un premier temps un état des lieux des connaissances et attitudes officinales face à une prescription d'antidépresseur. Dans un deuxième temps, il explore les attentes des officinaux sur un outil d'aide à la dispensation des antidépresseurs. L'objectif est d'élaborer une « fiche réflexe » d'aide à la dispensation des antidépresseurs à l'officine.

L'enquête menée dans le cadre de cette thèse apporte de nombreuses pistes de réflexion sur l'amélioration de la dispensation des antidépresseurs. Selon l'enquête, 41,6% (n = 241) des participants ressentent un frein ou une difficulté supplémentaire pour engager la discussion avec le patient sous antidépresseur. Les participants les plus concernés par ces difficultés sont les moins expérimentés : 58,2% (n = 149) de ceux qui ont moins de cinq ans d'expérience, 61,2% (n = 71) des étudiants en faculté de pharmacie. Il est souvent difficile pour les officinaux d'aborder les préoccupations des patients sous antidépresseur, par peur d'être intrusifs ou de mettre le patient dans une situation inconfortable (119). La stigmatisation des patients qui souffrent de troubles psychiatriques et le regard porté sur ces maladies (3) se ressentent directement à l'officine. Selon l'enquête, 44,6% (n = 258) des officinaux n'ouvrent qu'occasionnellement la discussion sur la pathologie ou le traitement.

Selon une étude de l'INPES, un pharmacien sur huit évoquait le manque de formation face à un patient traité pour dépression en 2005 (120). Dans notre enquête, les participants se sont autoévalués sur le sujet en moyenne à 6,6/10, avec 57,5% (n = 333) des participants qui se sont autoévalués à 7/10 ou plus. Ces résultats semblent indiquer que dans notre population d'étude, le besoin de formation est actuellement moins ressenti au sein des professionnels de santé officinaux, tout statut confondu. Par ailleurs, ils ont obtenu une note moyenne de 7,4/10 sur l'ensemble des QCM. Ces résultats peuvent permettre de cibler certains domaines à approfondir dont celui des médicaments tricycliques (63% de bonnes réponses sur la globalité du domaine, mais seuls 52% (n = 301) des participants connaissent les effets anticholinergiques de cette classe médicamenteuse) et celui des recommandations chez le sujet âgé (seuls 59% (n = 342) des participants connaissent la recommandation de la Miansérine et de la Mirtazapine chez le sujet âgé).

L'étude de l'INPES indique également que 14,1% des pharmaciens évoquent des problèmes de confidentialité à l'officine (120). Près d'un pharmacien sur trois (31,9 %) déclarait avoir effectué des travaux pour mieux répondre à cette problématique. Selon notre enquête, 51,4% (n = 130) des participants considèrent le manque de confidentialité comme un frein à

la discussion dans la dispensation d'antidépresseur à l'officine. L'espace ouvert dénué de toute confidentialité tant visuelle que sonore est remis en cause : la création de comptoirs individualisés et séparés, la gestion de l'attente et la présence d'une pièce fermée en retrait de l'espace de vente permettraient d'assurer un maximum de discrétion pour le patient.

Selon l'enquête, presque un tiers (30,9%, n = 179) des renouvellements d'ordonnance d'antidépresseur est réalisé sans aucun conseil pharmaceutique ni recommandation propre à l'antidépresseur prescrit. Or, l'inobservance représente la première cause d'inefficacité du traitement et un risque augmenté de récurrence des troubles dépressifs (77). Dans la littérature le pharmacien a un effet positif sur l'amélioration de l'observance au traitement (121) et également sur la symptomatologie (122). L'accompagnement pharmaceutique modifie les croyances en prévenant la peur des effets indésirables et en favorisant l'acceptation des antidépresseurs (123). Si l'éducation thérapeutique est commencée dès l'initiation du traitement, l'action du pharmacien est d'autant plus efficace dans la prise en charge de ces patients (124). D'ailleurs, notre enquête suggère que différents sujets (modalités de prise, adhésion thérapeutique, effets indésirables) sont abordés majoritairement lors d'une primo-prescription et de façon moins marquée lors du renouvellement.

Concernant la fiche réflexe, les participants ont attribué la note moyenne de 4,6/5 au format (pharmacologie, effets indésirables, contre-indications et situations à risque). Bien que la fiche réflexe soit l'outil ayant obtenu le plus de votes (97,8%, n = 566), d'autres outils ont suscité un intérêt auprès des participants. Des réunions d'équipe avec analyse d'ordonnances et rappels de connaissances, des webinaires ou webconférences et des sessions DPC en lien avec l'université ou l'hôpital sont des outils à explorer pour améliorer la dispensation des antidépresseurs à l'officine. Ces formations permettraient à l'équipe officinale d'acquérir les compétences nécessaires afin de mener à bien des missions de prévention et d'accompagnement auprès des patients traités par antidépresseurs. En effet, actuellement les pharmaciens jouent un rôle primordial dans les différents domaines de prévention (125). Ils s'engagent déjà dans le suivi des patients sous traitement chronique par anticoagulants oraux, des asthmatiques traités par corticoïdes inhalés, des patients sous traitement anticancéreux par voie orale ou encore des personnes âgées polymédiquées dans le cadre du bilan partagé de médication (126). L'objectif de ces entretiens est d'améliorer les connaissances des patients afin de les rendre acteurs de leur prise en charge et d'améliorer leur qualité de vie avec leur pathologie chronique. Selon l'enquête, 68% (n = 394) des participants pensent que des entretiens pharmaceutiques avec des patients sous antidépresseur pourraient être envisagés. Certaines propositions ont été suggérées au sujet du format de ces entretiens : de court durée (5 à 15 minutes), au comptoir ou dans un espace de confidentialité, en coordination avec le médecin généraliste ou le psychiatre. D'autres suggestions concernaient le contenu

des entretiens : adhésion thérapeutique (127), modalités de prise, effets indésirables, interactions médicamenteuses et mesures hygiéno-diététiques. Une fiche mémo « Les entretiens pharmaceutiques » disponible sur le site de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) peut servir de support à ces futurs entretiens pharmaceutiques (128).

Ce travail présente certaines limites. Premièrement, il a été diffusé en grande majorité par les réseaux sociaux, ce qui peut représenter un biais de sélection dans les participants au questionnaire en ligne. Deuxièmement, nous n'avons pas comparé statistiquement les résultats selon les caractéristiques des participants (rôle dans l'officine, expérience au comptoir, secteur géographique de l'officine). Enfin, les QCM proposés dans notre enquête nous ont permis d'avoir une idée des points forts et des points à améliorer dans les connaissances des professionnels de santé officinaux, mais ils ne sont pas représentatifs de l'ensemble des compétences que les pharmaciens et préparateurs en pharmacie doivent acquérir.

Néanmoins, certaines forces doivent être soulignées. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui s'est intéressée à la dispensation des antidépresseurs dans le cadre de l'exercice officinal. La création d'une fiche réflexe dans ce contexte est d'ailleurs novatrice. Qui plus est, un grand nombre de professionnels de santé exerçant en officine a répondu à notre enquête ce qui renforce la robustesse de nos résultats.

Bien qu'en régression grâce, notamment, à la sensibilisation de la population au travers des campagnes d'information (129), certaines représentations en lien avec la dépression et les psychotropes restent erronées et peuvent compromettre la prise en charge à l'officine de ces patients. Pourtant, selon un récent sondage de l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP) (130), une majorité de patients pense que les pharmacies devraient être davantage associées à l'élaboration des politiques de prévention en matière de santé (82%), qu'elles s'apparentent à une sorte de Service public (80%) et qu'elles constituent le principal lieu permettant aux Français d'accéder à des soins ou des conseils en matière de santé (77%). L'évolution du métier de pharmacien est approuvée par la population générale : 69% des Français sont favorables aux consultations pharmaceutiques pour optimiser leur traitement mais seulement 4 Français sur 10 savent que les pharmaciens sont habilités à réaliser des entretiens de suivi de traitement (131). Les pharmaciens doivent communiquer davantage sur leurs compétences (132) et s'affirmer en tant que professionnels de santé de premiers recours pour améliorer la perception du rôle de pharmacien d'officine (124).

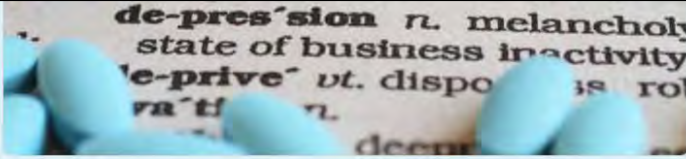
CONCLUSION

La dépression reste actuellement une des pathologies psychiatriques les plus fréquentes dans notre pays. Elle est un problème de santé publique majeur pouvant entraîner des répercussions importantes sur la qualité de vie familiale, professionnelle ou sociale des patients. En effet, c'est l'une des principales causes d'incapacité dans le monde et elle contribue largement à la charge mondiale de morbidité. C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé a ciblé la dépression comme un enjeu prioritaire. Étant donné la complexité de cette pathologie, la prise en charge doit être pluridisciplinaire. Les pharmaciens ont une importance dans l'optimisation de la prise en charge du patient dépressif. Améliorer la dispensation des antidépresseurs à l'officine passe par la création de nouveaux outils et l'approfondissement de la formation universitaire. La communication avec le patient atteint d'une pathologie chronique est souvent trop peu abordée dans les universités en formation initiale. Il apparaît donc primordial d'acquérir les clés pour déconstruire les préjugés et d'avoir le vocabulaire adapté pour construire une relation de confiance avec le patient. Puisse notre étude permettre d'approfondir les connaissances sur la dispensation des antidépresseurs à l'officine et ainsi poser des jalons pour mieux accompagner le patient tout au long de son parcours de soins.

ANNEXES



Annexe 1 - Enquête : Dispensation des antidépresseurs à l'officine	99
Annexe 2 - Réponses aux QCM de l'enquête	106
Annexe 3 - Fiche d'aide à la dispensation des vasoconstricteurs par voie orale (ANSM) ...	108
Annexe 4 - Fiche réflexe « Dispensation des antidépresseurs a l'officine » (Version 1).....	110
Annexe 5 - Tableaux croisés dynamiques des réponses aux QCM en fonction du rôle dans l'officine et de l'expérience des participants	112

ANNEXE 1 - ENQUETE : DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE




Enquête : Dispensation des antidépresseurs à l'officine

(Enquête anonyme)

 paul.vigue05@gmail.com (non partagé) [Changer de compte](#)  Brouillon restauré

*Obligatoire



Votre rôle dans l'officine *

- Pharmacien
- Préparateur
- Etudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur

Votre expérience au comptoir *

- Moins d'un an
- Plus d'un an
- Plus de cinq ans
- Plus de vingt ans

Secteur de l'officine *

- Milieu urbain
- Milieu péri-urbain
- Milieu rural

Attitude vis à vis d'un patient sous antidépresseur



Par rapport à d'autres médicaments, ressentez vous un frein/une difficulté supplémentaire pour engager la discussion avec le patient sous antidépresseur(s) ? *

- Oui
- Non

Si oui, précisez les freins :

- Confidentialité
- Crainte que le patient n'ait pas conscience de sa maladie
- Stigmatisation des maladies mentales
- Autre : _____

Vous ouvrez la discussion sur la maladie et le traitement du patient : *

- Systématiquement
- Fréquemment
- Occasionnellement
- Jamais

Un patient vous présente une ordonnance avec un antidépresseur. A la lecture de la carte vitale, vous n'avez pas d'historique. Vous demandez au patient s'il s'agit d'une primo-prescription : *

- Systématiquement
- Fréquemment
- Occasionnellement
- Jamais

Sujets abordés et solutions proposées



Quel(s) sujet(s) abordez-vous avec le patient dans le cas d'une primo-prescription d'antidépresseur ? *

- Les modalités de prises (Nombre de prise, horaire des prises, durée du traitement)
- Le délai d'action
- Le risque de levée d'inhibition
- Les effets indésirables (Effets anticholinergiques, antihistaminiques, prise de poids, troubles sexuels)
- L'adhésion thérapeutique (Risque de rechute, conduite à tenir en cas d'oubli)
- Je réponds aux questions du patient sans aborder de sujet particulier

Quel(s) sujet(s) abordez-vous avec le patient dans le cas d'un renouvellement d'ordonnance d'antidépresseur ? *

- La pathologie (Evolution des symptômes, intensité...)
- Les modalités de prises (Nombre de prise, horaire des prises, durée du traitement)
- Les effets indésirables (Effets anticholinergiques, antihistaminiques, prise de poids, troubles sexuels...)
- L'adhésion thérapeutique (Risque de rechute, conduite à tenir en cas d'oubli)
- Je réponds aux questions du patient sans aborder de sujet particulier

Un patient vous confie que son moral est au plus bas, il ne dort pas et n'a aucune volonté malgré la prise d'un antidépresseur depuis 2 mois : *

- Pour compléter son traitement, vous l'orientez vers de la phytothérapie (Passiflore, Millepertuis, Rhodiola)
- Pour compléter son traitement, vous l'orientez vers de l'homéopathie (Hypericum Perforatum, Passiflora composée, Ignatia Amara)
- Vous lui conseillez des mesures hygiéno-diététiques (activité sportive régulière, alimentation équilibrée)
- Vous l'orientez rapidement vers son médecin généraliste/psychiatre
- Vous lui conseillez d'attendre et de vous en reparler le mois prochain si il n'y a pas d'amélioration

Auto-évaluation des connaissances sur les antidépresseurs



Comment évaluez vous vos connaissances sur les antidépresseurs ? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de connaissance Connaisances solides

Evaluation de vos connaissances



QCM 1 : *

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Miansérine se prend en une prise de préférence le matin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un anxiolytique ne doit pas être associé à l'antidépresseur à l'initiation du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le délai d'action d'un antidépresseur est de 2 à 4 semaines	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez la personne âgée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La levée d'inhibition à l'initiation du traitement fait baisser le risque suicidaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

QCM 2 : *

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Citalopram et Escitalopram allongent l'intervalle QT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxétine et Fluoxétine sont des ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en première intention d'un épisode dépressif	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un syndrome de sevrage apparaît lors d'un arrêt brutal de l'antidépresseur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citalopram + Amiodarone = contre-indication	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

QCM 3 : *

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Des troubles digestifs qui apparaissent en début de traitement sont le signe d'un surdosage : le traitement doit être arrêté rapidement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxine + Tramadol = risque de syndrome sérotoninergique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Miansérine et Mirtazapine ne sont pas recommandés chez la personne âgée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptyline (Laroxyl®) a un effet antihistaminique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'effet anticholinergique est l'avantage des antidépresseurs tricycliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ces outils seraient-ils intéressants et applicables au milieu officinal pour améliorer la dispensation des antidépresseurs ?

Outils *

	Oui	Non
Une fiche-réflexe synthétique (molécules, effets indésirables et contre-indications, conduite à tenir dans les situations à risque)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un webinaire ou webconférence (qui ferait intervenir psychiatres, pharmacologues et pharmaciens)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une session DPC en présentiel en lien avec l'université ou l'hôpital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le passage d'un patient mystère avec évaluation de la délivrance du médicament	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des réunions d'équipe régulières avec analyse d'ordonnance et rappel de connaissances sur un thème précis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Proposition d'une fiche-réflexe d'aide à la dispensation des antidépresseurs à l'officine

DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE

Un Episode Dépressif Caractérisé (EDC) modéré à sévère nécessite un traitement antidépresseur (1) :

- En phase aiguë (4 à 8 semaines), le traitement vise à obtenir une rémission complète
- En cas de rémission partielle, il est recommandé d'augmenter la posologie ou de changer le traitement antidépresseur
- En cas de rémission complète, le patient entre dans une phase de consolidation (6 à 12 mois) avec poursuite du traitement
- En cas de récurrence d'EDC, la phase de maintien (sur plusieurs années) vise à éviter la survenue d'un nouvel épisode

⚠ Les antidépresseurs ont également d'autres indications (douleurs neuropathiques, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs...)

1 Quel est le médicament prescrit ?

ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) et IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)

CITALOPRAM (Seropram®)	10 à 40mg/j	⊖	Allongement du QT, métabolisé par CYP3A4
ESCITALOPRAM (Seroplexif®)	5 à 20mg/j	⊖	Inhibiteur du CYP1A2
FLUVOXAMINE (Fluoxyl®)	100 à 300mg/j	⊖	Anorexigène, risque d'hypoglycémie
FLUOXÉTINE (Prozac®)	20 à 90mg/j	⊖	Inhibiteurs puissants du CYP2D6
PAROXÉTINE (Deroxat®)	20 à 50mg/j	⊖	Anticholinergique
SERTRALINE (Zoloft®)	50 à 200mg/j	⊖	
DULOXÉTINE (Cymbalta®)	60 à 120mg/j	⊖	
MILNACIPRAN (Ixel®)	25 à 100mg/j	⊖	Tachycardie et arythmie, hypercholestérolémie
VENLAFAXINE (Effexor®)	37,5 à 225mg/j	⊖	

Précaution : Association avec AINS (voir Informations non associées) et AVK, antiplaquettaire X^a = risque de saignement

Contre-indication : Fluoxétine + Metoprolol

Effets indésirables : Troubles digestifs transitoires (diarrhées, vomissements), Troubles sexuels, Hyponatémie, Hypertension artérielle

Antagonistes α2-adrénergiques

MIANSERINE (Athyral®)	30 à 90mg/j	⊖	⊖ Oresigène et prise de poids
MIRTAZAPINE (Norset®)	15 à 45mg/j	⊖	⊖ Effet sédatif

Effets indésirables : ⊖ Troubles digestifs, ⊖ Hypotension orthostatique

Tricycliques

AMITRIPTYLINE (Lecomy®)	25 à 250mg/j	⊖	⊖ Effets indésirables
CLOMIPRAMINE (Anafranil®)	50 à 150mg/j	⊖	⊖ Effets anticholinergiques :
DOSULÉRIE (Prochaden®)	70 à 150mg/j	⊖	⊖ Sécheresse buccale, constipation, tachycardie, rétention urinaire, tremblement des extrémités, confusion
TRIMIPRAMINE (Surmont®)	75 à 150mg/j	⊖	

Contre-indications : ⚠ Antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde récent, insuffisance coronarienne), ⚠ Troubles urtro-prostatiques

Effets indésirables : ⚠ Hypotension orthostatique, ⚠ Troubles sexuels, ⚠ Insomnie/agitation, ⚠ Prise de poids, ⚠ Allongement du QT, ⚠ Sédatation

Autres antidépresseurs

AGOMÉLATINE (Valdoxan®)	25 à 50mg/j	⊖	⊖ Céphalées, vertiges, toxicité hépatique
TIANEPTINE (Stablon®)	12,5 à 37,5mg/j	⊖	⊖ Hyponatémie, toxicité hépatique, symptômes extrapyramidaux, risque de pharmacodépendance
VDRTOXÉTINE (Dimilix®)	5 à 20mg/j	⊖	⊖ Baisse de l'appétit, hyponatémie, allongement du QT

Antidépresseur + molécule sérotoninergique (Tramadol, Lithium, Moclobémide, Triptans, Milpériptin, Fenflanyl, Dextronéphopane, Méthadone, Ondansétron)

= Risque de syndrome sérotoninergique (mise en jeu du pronostic vital) (confusion, nervosité, fièvre, rigidité musculaire, sudation)

2 Cas d'une primo-prescription

Installation du traitement à des doses progressives + Délai d'apparition de l'effet thérapeutique : 2 à 4 semaines

⚠ Levée d'inhibition = Risque accru de suicide en début de traitement (2)

Les antidépresseurs dynamisent rapidement le patient alors que l'inversion de l'humeur est plus retardée

Surveillance étroite du patient (selon le contexte) + Co-prescription limitée dans le temps d'anxiolytique (type benzodiazépine)

3 Cas de l'arrêt du traitement

Arrêt progressif et programmé avec le patient + Diminution de la posologie sur 1 à 6 mois

⚠ Syndrome de sevrage = Si arrêté précocement et brutal

Durée : 1 à 2 semaines en général

Symptômes : ⚠ Anxiété, agitation, tremblements, agressivité, ⚠ Insomnie (avec rêves vifs et cauchemars), ⚠ Nausées, vertiges, ⚠ Hypersudation

Modification du traitement, initiation, switch ou arrêt de molécule → <https://www.psychiatrinenl.nl/wiki/SwitchAntidepressants>

4 Détecter les situations à risque

Sujet âgé

Avec comorbidités : 65 ans et + ou : 75 ans et +

⚠ Tricycliques (effets anticholinergiques et risque d'hypotension orthostatique)

Molécules à privilégier selon le contexte : Sertraline → chez le patient avec des antécédents cardiovasculaires, Venlafaxine → psychotique, en absence d'hypertension artérielle non contrôlée, Mirtazapine/Miansérine → en cas de dénutrition ou d'insomnie, Citalopram/Escitalopram → s'il n'y a pas de molécule tonsogène associée

⚠ Posologie maximale chez le sujet âgé : Citalopram : 20mg/j, Escitalopram : 10mg/j

Femme enceinte ou allaitante

⚠ Découverte d'une grossesse → Pas d'arrêt brutal

Désir de grossesse : Consultation médicale pour réévaluer une prescription au long cours antidépresseur(s)

Molécules à privilégier → se référer au CRAT (Centre de Référence sur les Agents Thérapeutiques)

Allaitement : Paroxétine/Sertraline (faible passage dans le lait)

5 Education thérapeutique

Hygiène de vie :

- Éviter alcool + autres produits toxiques dépressifs du système nerveux central
- Respecter le rythme nyctéméral et la durée suffisante de sommeil
- Privilégier une alimentation équilibrée et une activité physique régulière
- Éviter la consommation d'excitants comme le café et le thé, surtout le soir
- Être prudent lors d'un sevrage tabagique, le tabac est inhibiteur du CYP1A2, risque de surdosage de l'antidépresseur (2)

Qualité de vie :

Retard < 2h prise immédiate

⚠ Ne jamais oublier la dose pour commencer l'usage

Se référer aux fiches PIC du médicament

→ La psychothérapie est une composante fondamentale du traitement de la dépression. Elle repose sur des séances régulières. L'adhésion thérapeutique et la réponse au traitement y seront régulièrement réévaluées.

(1) Recommandations actualisées du HAS - 2016 en lien avec le dernier avis HAS - Octobre 2017
 (2) Couverture de nuit, absence de chute à risque de l'hyponatémie... antidépresseur de première intention antidépresseur ou non
 (3) Ne pas oublier la dose pour commencer l'usage
 (4) Ne pas oublier la dose pour commencer l'usage

3114

Extrait de la fiche de l'outil « Les antidépresseurs à l'officine : proposition d'une fiche réflexe d'aide à la dispensation » (système de Paul Viguer, 14 Jan 2020). Cet outil n'est pas évaluatif, concerne les situations les plus fréquentes rencontrées lors d'une dispensation d'antidépresseur à l'officine.

Contenu de la fiche *

1 2 3 4 5

Insuffisant Satisfaisant

Aspect visuel, clarté du document *

1 2 3 4 5

Insuffisant Satisfaisant

Remarques et propositions d'amélioration :

Votre réponse _____

Si vous voulez recevoir les réponses du QCM ainsi que ma fiche-réflexe finalisée, renseignez votre mail ici :

Votre réponse _____

Pour aller plus loin

Au delà des outils qui peuvent être fournis aux pharmaciens/préparateurs, pensez vous que des entretiens personnalisés (sur le même principe que les entretiens asthme ou AVK) soient envisageables avec des patients sous antidépresseur ? *

Oui

Non

Facultatif : Si oui, comment imagineriez-vous cet entretien ?

Votre réponse _____

ANNEXE 2 - REPONSES AUX QCM DE L'ENQUETE

Réponses QCM « antidépresseurs à l'officine »

	Vrai	Faux	
Miansérine se prend en une prise de préférence le matin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	MIANSERINE (AthyMil®) et MIRTAZAPINE (Norset®) par leurs effets antihistaminiques sont des molécules sédatives. Elles sont donc à prendre en une prise le soir . (1)
Un anxiolytique ne doit pas être associé à l'antidépresseur à l'initiation du traitement	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Un anxiolytique peut être associé à l'antidépresseur en début de traitement. Le risque accru de passage à l'acte suicidaire en lien avec la levée d'inhibition peut être réduit. La prise de l'anxiolytique doit être limitée dans le temps (quelques semaines) pour éviter une dépendance et un impact négatif sur les fonctions cognitives. (2)
Le délai d'action d'un antidépresseur est de 2 à 4 semaines	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	On ne peut pas juger de l'efficacité d'un antidépresseur à une posologie donnée avant ce délai. La rémission complète est attendue après 4 à 8 semaines de traitement .
Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez la personne âgée	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Les antidépresseurs tricycliques (AMITRIPTYLINE (Laroxyl®), CLOMIPRAMINE (Anafranil®), DOSULEPINE (Prothiaden®), TRIMIPRAMINE (Sumontil®)) sont à proscrire chez la personne âgée ! Effets anticholinergiques nombreux, effets cardiotoxiques, allongement du QT, risque d'hypotension orthostatique, effet sédatif . (3)
La levée d'inhibition à l'initiation du traitement fait baisser le risque suicidaire	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Les antidépresseurs dynamisent rapidement le patient alors que l'inversion de l'humeur est plus retardée. En somme, les idées suicidaires du patient peuvent persister en début de traitement et la levée du ralentissement psychomoteur peut entraîner un passage à l'acte . Il n'y a pas de consensus scientifique sur cette notion, néanmoins la prudence est de mise pendant les premières semaines du traitement. (4)
Citalopram et Escitalopram allongent l'intervalle QT	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	CITALOPRAM et ESCITALOPRAM allongent l'intervalle QT : risque de survenue de troubles du rythme cardiaque graves (torsades de pointe, fibrillation ventriculaire) se manifestant par des syncopes ou une mort subite. (5)
Paroxétine et Fluoxétine sont des ISRS (inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	CITALOPRAM (Seropram®), ESCITALOPRAM (Seroplex®), FLUVOXAMINE (Floyfral®), FLUOXETINE (Prozac®), PAROXETINE (Deroxat®) et SERTRALINE (Zoloft®) sont des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Ils sont indiqués en première intention chez l'adulte jeune . (2)
Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en première intention d'un épisode dépressif	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	En raison de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention : un ISRS, un IRSNA, un antagoniste α_2 ou la VORTIOXETINE (Brintellix®). Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire et de leurs nombreux effets indésirables . (6)
Un syndrome de sevrage apparaît lors d'un arrêt brutal de l'antidépresseur	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur , sur plusieurs semaines ou mois, pour prévenir le risque de rechute et un syndrome de sevrage. Celui-ci se manifeste pendant plusieurs jours voir semaines par de l'anxiété, une agitation, de l'insomnie, des tremblements, des nausées, des vertiges et une hypersudation. (7)
Citalopram + Amiodarone = contre-indication Des troubles digestifs qui apparaissent en début de traitement sont le signe d'un surdosage : le traitement doit être arrêté rapidement	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Toute association de molécules qui allongent le QT est une contre-indication absolue . (5)
Venlafaxine + Tramadol = risque de syndrome sérotoninergique	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Les principaux effets indésirables, notamment pour les ISRS et IRSNA, sont des troubles digestifs qui s'atténuent habituellement après quelques jours de traitement . (6)
Miansérine et Mirtazapine ne sont pas recommandés chez la personne âgée	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Antidépresseur + molécule sérotoninergique (Tramadol, Lithium, Moclobémide, Triptans, Millepertuis, Fentanyl, Dextrométhorphan, Méthadone, Ondansétron) = Risque de syndrome sérotoninergique (mise en jeu du pronostic vital). (5)
Amitriptyline (Laroxyl®) a un effet antihistaminique	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	A privilégier chez le sujet âgé : SERTRALINE (chez le patient avec des antécédents cardiovasculaires), VENLAFAXINE (psychotonique, en absence d'hypertension artérielle non contrôlée), MIRTAZAPINE/MIANSERINE (en cas de dénutrition ou d'insomnie), CITALOPRAM/ESCITALOPRAM (s'il n'y a pas de molécule torsadogène associée). (3)
L'effet anticholinergique est l'avantage des antidépresseurs tricycliques	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	AMITRIPTYLINE possède une affinité avec les récepteurs muscariniques et histaminiques H1 comme tous les antidépresseurs tricycliques à différents degrés. (8)
			L'effet anticholinergique peut entraîner une confusion (grave chez le sujet âgé), une constipation (risque de fécalome), de la rétention urinaire (risque de globe vésical), une sécheresse buccale (qui peut favoriser la dénutrition). Ils sont contre-indiqués en cas de trouble

Sources :

1. *Résumé des Caractéristiques du Produit*. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227368.htm>
2. *depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf* [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
3. *The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries* [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464049/table/Tab1/?report=objectonly>
4. *Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. BMJ. 18 févr 2015;350:h517.*
5. *Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.*
6. *Les médicaments antidépresseurs. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html*
7. *Résumé des Caractéristiques du Produit*. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm>
8. *Résumé des Caractéristiques du Produit*. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0338624.htm>

FICHE D'AIDE À LA DISPENSATION DES VASOCONSTRICTEURS (VC) PAR VOIE ORALE

Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours sans traitement :
sa prise en charge repose donc en première intention sur des mesures d'hygiène.

**Le traitement par un vasoconstricteur est à réserver en seconde intention
en cas de non soulagement des symptômes.**

QUESTIONS À POSER AU PATIENT AVANT TOUTE DISPENSATION D'UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE, ET CONDUITE À TENIR EN FONCTION DU PROFIL

<p>1. Quel âge avez-vous ?</p>	<p>SI MOINS DE 15 ANS, NE PAS DÉLIVRER DE VC PAR VOIE ORALE</p>
<p>2. Souffrez-vous d'une des pathologies suivantes ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ◆ Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée ◆ Insuffisance coronarienne sévère ◆ Antécédent de convulsions ◆ Risque de glaucome par fermeture de l'angle ◆ Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques <p style="text-align: right;">CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle...) ◆ Troubles neurologiques tels que des hallucinations, des troubles du comportement, des agitations ou des insomnies ◆ Hyperthyroïdie ◆ Diabète <p style="text-align: right;">AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC</p>
<p>3. Suivez-vous actuellement un autre traitement ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Un autre décongestionnant (oral ou nasal) <p style="text-align: right;">CONTRE-INDICATION DANGER, NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Un alcaloïde de l'ergot de seigle ◆ Un iMAO-A sélectif <p style="text-align: right;">AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE AVANT DE PRENDRE UN VC</p>
<p>4. Pour les femmes : êtes-vous enceinte ou allaitez-vous ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Allaitement <p style="text-align: right;">CONTRE-INDICATION DANGER POUR LE BÉBÉ - NE PAS DÉLIVRER DE VC</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Grossesse <p style="text-align: right;">DÉCONSEILLÉ AVIS MÉDICAL NÉCESSAIRE</p>

INFORMATIONS À DONNER AU PATIENT AVANT DE DÉLIVRER UN VASOCONSTRICTEUR PAR VOIE ORALE



Expliquez le mode d'action et les risques associés

- ◆ Les vasoconstricteurs par voie orale sont indiqués dans le traitement des symptômes du rhume (en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène), et dans le traitement des symptômes des rhinites allergiques (en association avec la cétirizine).
- ◆ Les vasoconstricteurs diminuent la sensation de nez bouché, par une action de vasoconstriction des vaisseaux sanguins entraînant une diminution du gonflement de la muqueuse nasale.
- ◆ **Les vasoconstricteurs agissent uniquement sur les symptômes. Ils ne réduisent pas la durée d'un rhume.**

Les risques associés sont les suivants :

- ◆ effets indésirables cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde)
- ◆ effets indésirables neurologiques (accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques, convulsions)
- ◆ colites ischémiques
- ◆ troubles psychiatriques (anxiété, agitation, troubles du comportement, hallucinations, insomnie, symptômes maniaques)
- ◆ réactions cutanées graves
- ◆ neuropathie optique ischémique (perte soudaine de vision, sous forme de scotome)



Rappelez les mesures d'hygiène

Reportez-vous à la fiche d'information pour les patients

SI LE PATIENT EST PRÊT À DÉBUTER UN TRAITEMENT :

- ◆ Rappelez la posologie et la durée du traitement : ne pas utiliser plus de 5 jours
- ◆ Alerte sur le risque d'association avec des spécialités qui contiennent un autre vasoconstricteur oral ou nasal et/ou du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine
- ◆ Rappelez qu'en l'absence d'amélioration des symptômes au bout de 5 jours, il convient d'aller consulter un médecin
- ◆ Inscrivez dans l'historique du patient ou son dossier pharmaceutique le VC délivré

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE,
comprimé pelliculé à libération prolongée

ACTIFED RHUME, comprimé

ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé

DOLIRHUME PARACÉTAMOL ET PSEUDOÉPHÉDRINE
500 mg/30 mg, comprimé

DOLIRHUMEPRO PARACÉTAMOL,
PSEUDOÉPHÉDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé

HUMEX RHUME, comprimé et gélule

NUROFEN RHUME, comprimé pelliculé

RHINADVIL RHUME IBUPROFÈNE/PSEUDOÉPHÉDRINE,
comprimé enrobé

RHINADVILCAPS RHUME IBUPROFÈNE/
PSEUDOÉPHÉDRINE 200 mg/30 mg, capsule molle

RHINUREFLEX, comprimé pelliculé

RHUMAGRIP, comprimé

➡ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

➡ Pour vous informer sur les médicaments :
www.base-donnees-publique.medicament.gouv.fr

DISPENSATION DES ANTIDEPRESSEURS A L'OFFICINE

Un **Episode Dépressif Caractérisé (EDC) modéré à sévère nécessite un traitement antidépresseur (1)** :

- ◇ En phase **aigüe** (4 à 8 semaines), le traitement vise à obtenir une **rémission complète**
- ◇ En cas de **rémission partielle**, il est recommandé d'augmenter la posologie ou de changer le traitement antidépresseur
- ◇ En cas de **rémission complète**, le patient entre dans une **phase de consolidation** (6 à 12 mois) avec poursuite du traitement
- ◇ En cas de récurrence d'EDC, la **phase de maintien** (sur plusieurs années) vise à éviter la survenue d'un nouvel épisode

! **Les antidépresseurs ont également d'autres indications** (douleurs neuropathiques, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs...)

1 Quel est le médicament prescrit ?

ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine)

et **IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline)**

ISRS	CITALOPRAM (Seropram®)	10 à 40mg/j	⊗
	ESCITALOPRAM (Seroplex®)	5 à 20mg/j	⊗
	FLUVOXAMINE (Floxyfral®)	100 à 300mg/j	⊕
	FLUOXETINE (Prozac®)	20 à 60mg/j	⊗
	PAROXETINE (Deroxat®)	20 à 60mg/j	⊗
IRSNA	SERTRALINE (Zoloft®)	50 à 200mg/j	⊗
	DULOXETINE (Cymbalta®)	60 à 120mg/j	⊗
	MILNACIPRAN (Ixel®)	25 à 100mg/j	⊗
	VENLAFAXINE (Effexor®)	37,5 à 225mg/j	⊗

Allongement du QT, métabolisés par CYP3A4

Inhibiteur du CYP1A2

Anorexigène, risque d'hypoglycémie

Anticholinergique

Inhibiteurs puissant du CYP2D6

Tachycardie et arythmie, hypercholestérolémie

Précaution d'emploi : Association avec **AINS** (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et **AVK** (antivitamine K) = risque de saignement

! **Effets indésirables** Troubles digestifs transitoires (diarrhées, vomissements)
Troubles sexuels, Hyponatrémie
Hypertension artérielle

⊘ **Contre-indication** Fluoxétine + Metoprolol

Antagonistes α2-adrénergiques

MIANSERINE (Athymil®)	30 à 90mg/j	⊕
MIRTAZAPINE (Norset®)	15 à 45mg/j	⊕

! **Effets indésirables** ◇ Orexigène et prise de poids
◇ Effet sédatif
◇ Troubles digestifs
◇ Hypotension orthostatique

Tricycliques

AMITRIPTYLINE (Laroxyl®)	25 à 250mg/j	⊕
CLOMIPRAMINE (Anafranil®)	50 à 150mg/j	⊗
DOSULEPINE (Prothiaden®)	75 à 150mg/j	⊗
TRIMIPRAMINE (Surmontil®)	75 à 150mg/j	⊕

! **Effets indésirables** **Effets anticholinergiques :**
Sècheresse buccale, constipation, tachycardie, rétention urinaire, tremblement des extrémités, confusion

⊘ **Contre-indications** ◇ Antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde récent insuffisance coronarienne)
◇ Troubles urétro-prostatiques

⊕
◇ Hypotension orthostatique ◇ Troubles sexuels
◇ Insomnie/agitation ◇ Prise de poids
◇ Allongement du QT ◇ Sédation

Autres antidépresseurs

AGOMELATINE (Valdoxan®)	25 à 50mg/j	⊕
TIANEPTINE (Stablon®)	12,5 à 37,5mg/j	⊗
VORTIOXETINE (Brintellix®)	5 à 20mg/j	⊗

Céphalées, vertiges, toxicité hépatique

Hyponatrémie, toxicité hépatique, symptômes extrapyramidaux, risque de pharmacodépendance

Baisse de l'appétit, hyponatrémie, allongement du QT

Antidépresseur + molécule sérotoninergique (Tramadol, Lithium, Moclobémide, Triptans, Millepertuis, Fentanyl, Dextrométhorphane, Méthadone, Ondansétron)
= Risque de syndrome sérotoninergique (mise en jeu du pronostic vital)
(confusion, nervosité, fièvre, rigidité musculaire, sudation)

2 Cas d'une primo-prescription



Instauration du traitement à des **doses progressives**

+
Délai d'apparition de l'effet thérapeutique :
2 à 4 semaines

! **Levée d'inhibition** = Risque accru de suicide en début de traitement (2)

Les antidépresseurs dynamisent rapidement le patient alors que l'inversion de l'humeur est plus retardée



Surveillance étroite du patient

+
(selon le contexte)

Co-prescription limitée dans le temps d'anxiolytique (type benzodiazépine)

3 Cas de l'arrêt du traitement

Arrêt progressif et programmé avec le patient

+
Diminution de la posologie
sur 1 à 6 mois



! **Syndrome de sevrage** = Si arrêt précoce et brutal

Durée : 1 à 2 semaines en général

Symptômes :

- ◇ Anxiété, agitation, tremblements, agressivité
- ◇ Insomnie (avec rêves vifs et cauchemars)
- ◇ Nausées, vertiges
- ◇ Hypersudation

Modification du traitement : Initiation, switch ou arrêt de molécule → <https://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/SwitchAntidepressants>

4 Détecter les situations à risque

Sujet âgé

→ Avec comorbidités : 65 ans et +
ou : 75 ans et +

✗ **Tricycliques** (effets anticholinergiques et risque d'hypotension orthostatique)

Molécules à privilégier selon le contexte :

Sertraline → chez le patient avec des antécédents cardiovasculaires

Venlafaxine → psychotonique, en absence d'hypertension artérielle non contrôlée

Mirtazapine/Miansérine → en cas de dénutrition ou d'insomnie

Citalopram/Escitalopram → s'il n'y a pas de molécule torsadogène associée



Posologie maximale chez le sujet âgé :

Citalopram : **20mg/j**

Escitalopram : **10mg/j**

↔ =

Femme enceinte ou allaitante

! **Découverte d'une grossesse** → Pas d'arrêt brutal

Pour toute question :
CRPV (Unité médicament et grossesse)
medrepro@chu-toulouse.fr

Désir de grossesse : Consultation médicale pour réévaluer une prescription au long cours d'antidépresseur(s)

Molécules à privilégier → se référer au **CRAT** (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)

Allaitement : Paroxétine/Sertraline (Faible passage dans le lait)

5 Education thérapeutique

Hygiène de vie :

- ◇ Éviter alcool + autres produits toxiques déprimeurs du système nerveux central
- ◇ Respecter le rythme nyctéméral et la durée suffisante de sommeil
- ◇ Privilégier une alimentation équilibrée et une activité physique régulière
- ◇ Éviter la consommation d'excitants comme le café et le thé, surtout le soir
- ◇ Être prudent lors d'un sevrage tabagique, le tabac est inhibiteur du CYP1A2, risque de surdosage de l'antidépresseur (3)

Oubli d'une prise :

↓
Retard < 2h : prise immédiate

Ne jamais doubler la dose pour compenser l'oubli

Se référer aux **fiches PIC** du médicament

→ La **psychothérapie** est une composante fondamentale du traitement de la dépression. Elle repose sur des séances régulières. L'adhésion thérapeutique et la réponse au traitement y seront régulièrement réévaluées.

(1) Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soin de premier recours. HAS. Octobre 2017

(2) Coupland C, Hill T, Morris R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. (02/2015)

(3) Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Disponible sur www.hug.ch



ANNEXE 5 - TABLEAUX CROISES DYNAMIQUES DES REPONSES AUX QCM EN FONCTION DU ROLE DANS L'OFFICINE ET DE L'EXPERIENCE DES PARTICIPANTS

		QCM 1 : [Miansérine se prend en une prise de préférence le matin]					QCM 1 : [Miansérine se prend en une prise de préférence le matin]		
Votre rôle dans l'officine		Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir		Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		75%	25%		Moins d'un an		47%	45%	8%
Etudiant en pharmacie		49%	36%	15%	Plus d'un an		57%	20%	23%
Pharmacien		67%	9%	24%	Plus de cinq ans		69%	7%	24%
Préparateur		66%	5%	29%	Plus de vingt ans		69%	5%	26%
Total général		63%	14%	23%	Total général		63%	14%	23%
		QCM 1 : [Un anxiolytique ne doit pas être associé à l'antidépresseur à l'initiation du traitement]					QCM 1 : [Un anxiolytique ne doit pas être associé à l'antidépresseur à l'initiation du traitement]		
Votre rôle dans l'officine		Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir		Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		63%	38%		Moins d'un an		73%	16%	10%
Etudiant en pharmacie		76%	15%	9%	Plus d'un an		81%	10%	10%
Pharmacien		87%	4%	9%	Plus de cinq ans		88%	4%	8%
Préparateur		85%	5%	10%	Plus de vingt ans		88%	4%	8%
Total général		84%	7%	9%	Total général		84%	7%	9%
		QCM 1 : [Le délai d'action d'un antidépresseur est de 2 à 4 semaines]					QCM 1 : [Le délai d'action d'un antidépresseur est de 2 à 4 semaines]		
Votre rôle dans l'officine		Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir		Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		25%	13%	63%	Moins d'un an		16%	4%	80%
Etudiant en pharmacie		16%	4%	79%	Plus d'un an		11%	3%	86%
Pharmacien		8%	1%	91%	Plus de cinq ans		8%	2%	91%
Préparateur		6%	3%	90%	Plus de vingt ans		8%	1%	91%
Total général		10%	2%	88%	Total général		10%	2%	88%
		QCM 1 : [Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez la personne âgée]					QCM 1 : [Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez la personne âgée]		
Votre rôle dans l'officine		Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir		Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		13%	25%	63%	Moins d'un an		2%	14%	84%
Etudiant en pharmacie		6%	9%	85%	Plus d'un an		9%	12%	80%
Pharmacien		9%	15%	77%	Plus de cinq ans		9%	24%	67%
Préparateur		17%	44%	39%	Plus de vingt ans		16%	22%	62%
Total général		10%	18%	72%	Total général		10%	18%	72%

	QCM 1 : [La levée d'inhibition à l'initiation du traitement fait baisser le risque suicidaire]				QCM 1 : [La levée d'inhibition à l'initiation du traitement fait baisser le risque suicidaire]		
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	38%	50%	13%	Moins d'un an	78%	16%	6%
Etudiant en pharmacie	91%	8%	1%	Plus d'un an	93%	5%	2%
Pharmacien	91%	6%	4%	Plus de cinq ans	82%	12%	7%
Préparateur	60%	27%	13%	Plus de vingt ans	81%	14%	5%
Total général	85%	10%	5%	Total général	85%	10%	5%
	QCM 2 : [Citalopram et Escitalopram allongent l'intervalle QT]				QCM 2 : [Citalopram et Escitalopram allongent l'intervalle QT]		
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	13%	25%	63%	Moins d'un an	8%	14%	78%
Etudiant en pharmacie	2%	9%	89%	Plus d'un an	3%	8%	89%
Pharmacien	5%	7%	89%	Plus de cinq ans	7%	12%	82%
Préparateur	11%	37%	53%	Plus de vingt ans	5%	21%	74%
Total général	5%	12%	83%	Total général	5%	12%	83%
	QCM 2 : [Paroxétine et Fluoxétine sont des ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)]				QCM 2 : [Paroxétine et Fluoxétine sont des ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)]		
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	25%	25%	50%	Moins d'un an	12%	4%	84%
Etudiant en pharmacie	9%	3%	89%	Plus d'un an	4%	3%	92%
Pharmacien	4%	2%	93%	Plus de cinq ans	5%	6%	89%
Préparateur	3%	16%	81%	Plus de vingt ans	3%	7%	90%
Total général	5%	5%	90%	Total général	5%	5%	90%
	QCM 2 : [Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en première intention d'un épisode dépressif]				QCM 2 : [Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en première intention d'un épisode dépressif]		
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	63%	38%		Moins d'un an	76%	16%	8%
Etudiant en pharmacie	86%	10%	3%	Plus d'un an	88%	10%	2%
Pharmacien	80%	16%	4%	Plus de cinq ans	68%	25%	7%
Préparateur	42%	44%	14%	Plus de vingt ans	64%	30%	6%
Total général	75%	20%	5%	Total général	75%	20%	5%

QCM 2 : [Un syndrome de sevrage apparait lors d'un arrêt brutal de l'antidépresseur]				QCM 2 : [Un syndrome de sevrage apparait lors d'un arrêt brutal de l'antidépresseur]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		13%	88%	Moins d'un an	10%	2%	88%
Etudiant en pharmacie	8%	3%	89%	Plus d'un an	5%	5%	90%
Pharmacien	5%	2%	93%	Plus de cinq ans	4%	2%	94%
Préparateur	5%	5%	89%	Plus de vingt ans	7%	3%	90%
Total général	5%	3%	91%	Total général	5%	3%	91%
QCM 2 : [Citalopram + Amiodarone = contre-indication]				QCM 2 : [Citalopram + Amiodarone = contre-indication]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		50%	50%	Moins d'un an	8%	24%	67%
Etudiant en pharmacie	3%	23%	73%	Plus d'un an	5%	14%	82%
Pharmacien	7%	7%	86%	Plus de cinq ans	8%	10%	82%
Préparateur	9%	20%	71%	Plus de vingt ans	7%	12%	81%
Total général	7%	13%	81%	Total général	7%	13%	81%
QCM 3 : [Des troubles digestifs qui apparaissent en début de traitement sont le signe d'un surdosage : le traitement doit être arrêté rapidement]				QCM 3 : [Des troubles digestifs qui apparaissent en début de traitement sont le signe d'un surdosage : le traitement doit être arrêté rapidement]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	50%	25%	25%	Moins d'un an	69%	24%	6%
Etudiant en pharmacie	70%	24%	6%	Plus d'un an	66%	29%	5%
Pharmacien	61%	32%	7%	Plus de cinq ans	55%	36%	9%
Préparateur	53%	38%	10%	Plus de vingt ans	62%	30%	8%
Total général	61%	31%	7%	Total général	61%	31%	7%
QCM 3 : [Venlafaxine + Tramadol = risque de syndrome sérotoninergique]				QCM 3 : [Venlafaxine + Tramadol = risque de syndrome sérotoninergique]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur		50%	50%	Moins d'un an	12%	18%	69%
Etudiant en pharmacie	7%	17%	76%	Plus d'un an	9%	19%	72%
Pharmacien	12%	25%	63%	Plus de cinq ans	14%	33%	53%
Préparateur	11%	43%	46%	Plus de vingt ans	7%	34%	59%
Total général	11%	27%	63%	Total général	11%	27%	63%

QCM 3 : [Miansérine et Mirtazapine ne sont pas recommandés chez la personne âgée]				QCM 3 : [Miansérine et Mirtazapine ne sont pas recommandés chez la personne âgée]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	38%	50%	13%	Moins d'un an	45%	31%	24%
Etudiant en pharmacie	56%	26%	18%	Plus d'un an	58%	21%	21%
Pharmacien	63%	13%	23%	Plus de cinq ans	64%	14%	22%
Préparateur	48%	20%	31%	Plus de vingt ans	57%	10%	33%
Total général	59%	17%	23%	Total général	59%	17%	23%
QCM 3 : [Amitriptyline (Laroxyl®) a un effet antihistaminique]				QCM 3 : [Amitriptyline (Laroxyl®) a un effet antihistaminique]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	63%	13%	25%	Moins d'un an	20%	24%	55%
Etudiant en pharmacie	14%	20%	66%	Plus d'un an	24%	16%	60%
Pharmacien	31%	15%	53%	Plus de cinq ans	37%	14%	48%
Préparateur	48%	14%	38%	Plus de vingt ans	38%	16%	47%
Total général	31%	16%	53%	Total général	31%	16%	53%
QCM 3 : [L'effet anticholinergique est l'avantage des antidépresseurs tricycliques]				QCM 3 : [L'effet anticholinergique est l'avantage des antidépresseurs tricycliques]			
Votre rôle dans l'officine	Faux	Je ne sais pas	Vrai	Votre expérience au comptoir	Faux	Je ne sais pas	Vrai
Apprenti préparateur	38%	50%	13%	Moins d'un an	65%	20%	14%
Etudiant en pharmacie	70%	23%	7%	Plus d'un an	59%	28%	14%
Pharmacien	54%	26%	19%	Plus de cinq ans	48%	35%	17%
Préparateur	22%	52%	27%	Plus de vingt ans	40%	30%	31%
Total général	52%	30%	18%	Total général	52%	30%	18%

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Principaux repères - Suicide. 2021.
2. HAS. Définition de l'EDC selon le DSM-5 (proposition de traduction). 2014.
3. INPES. La dépression en France : enquête Anadep. 2005.
4. DREES. Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans. 2021.
5. Prescrire. Effets indésirables des médicaments : rôle renforcé pour les pharmaciens. 2018.
6. Amar B. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. *Janv* 2004;8.
7. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - CITALOPRAM TevaSanté® 20mg, comprimé pelliculé sécable. 2022.
8. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - ESCITALOPRAM Almus® 10mg, comprimé pelliculé sécable. 2021.
9. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - FLUOXETINE Teva® 20mg, gélule. 2022.
10. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - FLUVOXAMINE Viatris® 100mg, comprimé pelliculé sécable. 2022.
11. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - PAROXETINE Cisters® 20mg, comprimé pelliculé sécable. 2021.
12. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - SERTRALINE Viatris® 25mg, gélule. 2022.
13. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. 2022.
14. Javelot H. Psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression : aspects historiques, traitements actuels et perspectives. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2016;74(2):93-118.
15. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Antidépresseur-Associated Hyponatremia in the Elderly. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2016;36(6):545-9.
16. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey JM, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *Rev Médecine Interne*. févr 2019;40(2):98-104.
17. Nicolas Schaad. Une interaction pharmacodynamique peu connue: antidépresseurs «sérotoninergiques» (SSRI) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). *Rev Med Suisse*. 2004;
18. Rang ST, Field J, Irving C. Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. *Can J Anesth*. août 2008;55(8):521-5.

19. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. févr 2010;340:c693.
20. Université de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-GlycoProtéine (p-GP). 2020.
21. L. Tritschler, R. Gaillard, A.M. Gardier, D.J. David, J.-P. Guilloux. Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive. 2018.
22. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques (4ième édition). 2015.
23. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. juin 2016;42(3):255-63.
24. Verstuyft C, Becquemont L, Corruble E. Pharmacogénétique des antidépresseurs. mai 2017;7.
25. Rodieux F, Piguet V, Berney P, Desmeules J, Besson M. Prescription of antidepressants in the treatment of pain: Role of pharmacogenetics. *Rev Médicale Suisse*. 24 juin 2015;11:1374-9.
26. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - DULOXETINE Eg® 60mg, gelule gastro-résistante. 2022.
27. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - MILNACIPRAN Arrow® 25mg, gélule. 2021.
28. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - VENLAFAXINE Effexor® LP 75mg, gélule à libération prolongée. 2021.
29. Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. 2017.
30. HAS. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours Prise en charge thérapeutique et suivi. 2017.
31. Cabane J. Tabac et antipsychotiques. *Fr J Psychiatry*. 1 déc 2019;1:S178-9.
32. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - AMITRIPTYLINE Laroxyl® 25mg, comprimé pelliculé. 2021.
33. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - AMOXAPINE Defanyl® 100mg, comprimé. 2021.
34. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - CLOMIPRAMINE Sandoz® 25mg, comprimé pelliculé. 2021.
35. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - DOSULEPINE Prothiaden® 25mg, gélule. 2019.

36. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - DOXEPINE Quitaxon® 50mg, comprimé pelliculé sécable. 2020.
37. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - IMIPRAMINE Tofranil® 10mg, comprimé enrobé. 2021.
38. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - MAPROTILINE Ludiomil® 25mg, comprimé pelliculé sécable. 2021.
39. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - TRIMIPRANINE Surmontil® 25mg, comprimé. 2022.
40. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. L'Encéphale. 1 sept 2017;43(4, Supplement):S1-24.
41. Cleare A, Pariante C, Young A, Anderson I, Christmas D, Cowen P, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. Nutt DJ, Blier P, éditeurs. J Psychopharmacol (Oxf). mai 2015;29(5):459-525.
42. Collège National de Pharmacologie Médicale. Imipraminiques - Pharmacomédicale. 2018.
43. Mégarbane B, Delahaye A, Baud FJ. Intoxications par antidépresseurs. juill 2013;11.
44. S ECN. Fiche codex : Psychotropes. 2020.
45. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - MIANSERINE Zentiva® 60mg, comprimé pelliculé sécable. 2022.
46. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - MIRTAZAPINE Arrow® 15mg, comprimé orodispersible. 2022.
47. Daurel-Receveur M, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Auriche P, Moore N, Bégau B, et al. Effets indésirables des antidépresseurs chez le sujet âgé : analyse des notifications en France. Therapies. janv 2005;60(1):61-5.
48. Benjamin S, Doraiswamy PM. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression. Expert Opin Pharmacother. juill 2011;12(10):1623-32.
49. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - IPRONIAZIDE Marsilid® 50mg, comprimé sécable. 2019.
50. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - MOCLOBEMIDE Moclamine® 150mg, comprimé pelliculé sécable. 2020.
51. AMFPS. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - PHENELZINE Nardil® 15mg, comprimé. 2011.
52. FDA. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - SELEGILINE Emsam® 6mg/24h, 9mg/24h, 12mg/24h, dispositif transdermique. 2014.

53. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - AGOMELATINE Biogaran® 25mg, comprimé pelliculé. 2021.
54. EMA. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - ESKETAMINE Spravato 28mg, pulvérisation nasale. 2019.
55. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - TIANEPTINE MylanPharma® 12,5mg, comprimé enrobé. 2021.
56. EMA. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - VORTIOXETINE Brintellix® 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, comprimé pelliculé. 2021.
57. IR.Colle, E.Corruble. La vortioxétine : un nouvel antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés - ScienceDirect. L'Encéphale. Février 2016;
58. OMS. CIM-11 (Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes). 2022.
59. S. MONTGOMERY et M. ASBERG. Echelle de dépression MADRS. 1979.
60. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 1960;23(1):56-62.
61. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. sept 2001;16(9):606-13.
62. Beck et al. Questionnaire BDI-II. 1998.
63. Faculté de Médecine de Tours. Grille d'évaluation du risque suicidaire : Risque-Urgence-Dangerosité (RUD). 2014.
64. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. Braz J Psychiatry. 1 juin 2020;43(2):189-202.
65. Marc Stone, medical officer, Thomas Laughren, director, division of psychiatry products, M Lisa Jones, medical officer, Mark Levenson, mathematical statistician, P Chris Holland, mathematical statistician, Alice Hughes, associate director for safety, division of neurology products, Tarek A Hammad, associate director, division of epidemiology, Robert Temple, associate director for medical policy, George Rochester, mathematical statistics team leader. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration | The BMJ. Aout 2009;
66. Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Mundt C, et al. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. Int J Neuropsychopharmacol. mars 2009;12(2):181-9.
67. David N. Juurlink M.D., Ph.D.Muhammad M. Mamdani Pharm.D., M.A., M.P.H.Alexander Kopp B.A.Donald A. Redelmeier M.D., M.Sc. The Risk of Suicide With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Elderly | American Journal of Psychiatry. mai 2006;

68. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 18 févr 2015;350(feb18 32):h517-h517.
69. Florian Seemuller, Michael Riedel, Michael Obermeier, Michael Bauer, Mazda Adli, Christoph Mundt, Florian Holsboer, Peter Brieger, Gerd Laux, Wolfram Bender, Isabella Heuser, Joachim Zeiler, Wolfgang Gaebel, Markus Jager, Verena Henkel, Hans-Jurgen Moller. Controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol Oxf Acad*. mars 2009;
70. Pohl RB, Yeragani VK, Balon R, Lycaki H. The jitteriness syndrome in panic disorder patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1988;49(3):100-4.
71. William Pitchot, Marc Ansseau. Role des récepteurs 5-HT1A dans le comportement suicidaire. 2006.
72. Planquette GV. Suicidalité sous antidépresseurs: aspects cliniques et étude cas-témoin pharmacogénétique. 2016;59.
73. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
74. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. avr 2017;60.
75. HAS. SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017.
76. Andrea Cipriani, MD Prof Toshi A Furukawa, MD † Georgia Salanti, PhD † Anna Chaimani, PhD Lauren Z Atkinson, MSc Yusuke Ogawa, MD et. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. févr 2018;
77. AFSSAPS. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006.
78. Revue Prescrire. Arrêt d'un antidépresseur : planifier une diminution progressive des doses. avr 2021;
79. Fava GA, Cosci F. Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *J Clin Psychiatry*. 26 nov 2019;80(6):21831.
80. Renoir T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Treatment Discontinuation Syndrome: A Review of the Clinical Evidence and the Possible Mechanisms Involved. *Front Pharmacol*. 2013;4.
81. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. juin 2016;
82. Fava GA, Belaise C. Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience. *Psychother Psychosom*. 2018;87(5):257-67.

83. CBIP. Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs. 2019.
84. Psychiatrienet [Internet]. Disponible sur: <https://www.psychiatrienet.nl/switchtabel/show?id=SwitchAntidepressants>
85. Portail national d'information pour les personnes âgées et leurs proches. Dépression des personnes âgées : comment la repérer et la traiter ? 2021.
86. Kok RM, Reynolds CF III. Management of Depression in Older Adults: A Review. JAMA. 23 mai 2017;317(20):2114-22.
87. Taylor, David M.; Barnes, Thomas R. E.; Young, Allan H. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 2021.
88. Pericaud A, Straczek C, Montastruc F, Leboyer M, Yrondi A, Arbus C. L'utilisation des antidépresseurs dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire du sujet âgé. L'Encéphale. 10 févr 2022;
89. American Geriatrics Society Beers Criteria. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. avr 2019;67(4):674-94.
90. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. déc 2015;15(90):323-36.
91. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol. nov 2021;77(11):1713-24.
92. Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 3 oct 2019;15(10):831-47.
93. VIDAL. Recommandations Dépression. 2020.
94. ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs - Point d'information. 2016.
95. CRAT. Antidépresseurs - Grossesse et allaitement. 2020.
96. Etienne Weisskopf Céline J. Fischer Fumeaux Myriam Bickle Graz Mathilde Morisod Harari Manuella Epiney Cristina Borradori Tolsa Sylvie Rouiller Jean-François Tolsa Chin B. Eap Yvan Vial Chantal Csajka Alice Panchaud. Bon usage des antidépresseurs ISRS durant la grossesse – le défi de l'évaluation de la balance bénéfice-risque. Rev Med Suisse. mars 2016;
97. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence. 2011.
98. Cabailot A, Bourset A, Mulliez A, Delorme J, Orri M, Vicard-Olagne M, et al. Trajectories of antidepressant drugs during pregnancy: A cohort study from a community-based sample. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(3):965-87.

99. Google. Google Forms : outil de création de formulaires en ligne intégré.
100. Optimage Poctefa REIPO. Le Réseau REIPO [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.optimage-poctefa.com/nos-reseaux/le-reseau-reipo>
101. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Arch Psychol. 1932;22:140:55-55.
102. Légifrance. Chapitre III : Développement professionnel continu (Articles L4143-1 à L4143-3). 2006.
103. Ordre National des Pharmaciens. Le développement professionnel continu (DPC) - Nos missions. 2022.
104. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. La dispensation des antidépresseurs au comptoir. Actual Pharm. 2016;55(561):15-9.
105. Berthélémy S. L'accompagnement du patient dépressif à l'officine. Actual Pharm. 2013;52(530):42-5.
106. Cyrielle KONNE. La dépression: Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. 2012.
107. Encyclopédie.fr. Définition fiche réflexe. 2022.
108. ARGIOPA. La gestion de crise : élaboration de « fiches réflexes ». Argiopa. 2022.
109. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments. 2021.
110. Légifrance. Article R4235-61 (Code de la Santé Publique). 2004.
111. EPSM Lille Métropole. Fiches médicaments du réseau PIC (Psychiatrie Information Communication). 2021.
112. Harvey Sternach. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. juin 1991;148(6):705-13.
113. Centres de référence maladies rares (CRMR), SAMU, Société française de médecine d'urgence (SFMU), Agence de biomédecine (ABM) associations de malades. Orphanet urgences : syndrome sérotoninergique. 2018.
114. HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires. 2015.
115. Ministère des Solidarités et de la Santé. 3114 - Souffrance Prévention Suicide.
116. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. 1998.
117. David Paitraud (VIDAL). Ces médicaments qui ne supportent pas le jus de pamplemousse. VIDAL. déc 2012;
118. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020.

119. Liekens S, Vandael E, Roter D, Larson S, Smits T, Laekeman G, et al. Impact of training on pharmacists' counseling of patients starting antidepressant therapy. *Patient Educ Couns.* janv 2014;94(1):110-5.
120. SPF. Baromètre santé médecins/pharmaciens. 2003.
121. American Journal of Health-System Pharmacy, Oxford Academic. Impact of a collaborative pharmacy practice model on the treatment of depression in primary care. 2002.
122. ElDara C, Bultman, Bonnie L, Svarstad, William S, Apple. Effects of Pharmacist Monitoring on Patient Satisfaction With Antidepressant Medication Therapy. 2002.
123. Scott A. Bull, PharmD; X. Henry Hu, MD, MPH, PhD; Enid M. Hunkeler, MA; et al. Discontinuation of Use and Switching of Antidepressants: Influence of Patient-Physician Communication. 2002.
124. Brook O, van Hout H, Nieuwenhuysen H, Heerdink E. Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients; a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2003;13(1):1-9.
125. Ordre National des Pharmaciens. Développer la prévention en France. 2018.
126. CNAM. Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques : principes et démarche. 2022.
127. Girerd X, et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées. 2001;1.
128. SFPC. Fiche mémo : les entretiens pharmaceutiques. 2019.
129. SPF. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. 2012.
130. Pratviel E. Le rôle et la place des pharmaciens dans la crise du Coronavirus. 2020;32.
131. Opinionway. Sondage sur les français et leur pharmacie. 2013.
132. HAS. Parler avec son pharmacien. Haute Autorité de Santé. 2014.

TITLE : Antidepressants at the pharmacy : proposition of a fact sheet which helps dispensing of medicines.

ABSTRACT : Depression is the result of a complex interaction between social, psychological and biological factors. The main objective of this survey, titled "The dispensing of antidepressants at the pharmacy", is to create a fact sheet that would assist the process of the distribution of antidepressants. The secondary objectives are firstly to establish an overview of pharmacists' knowledge and secondly an overview of attitudes towards prescriptions of antidepressants.

This survey is based on an online questionnaire intended for every health professional in the pharmacy (such as pharmacists, assistants, pharmacy students and apprentices). The survey is made up of eight parts : general information, attitude towards a patient taking antidepressants, topics covered and solutions proposed, self-assessment of knowledge about antidepressants, assessment of knowledge about antidepressants, the creation of new tools, opinions on the first version of the fact sheet, and opinions on personalized interviews at the pharmacy for patients taking antidepressants. The time required to complete the questionnaire was approximately 6 minutes. This survey is a transverse and descriptive study regarding the participant's profession, the participant's years of experience and the pharmacy's geographical location.

Over the course of four weeks, a total of 579 participants responded to the survey. The results provide an overview of health professionals' knowledge regarding antidepressants and promote the discussion of important topics (such as potential barriers felt at the pharmacy while dispensing antidepressants and individual interviews with patients about antidepressants). In addition, improvements were made to the final version of the sheet in accordance to targeted and constructive comments from the survey.

Refining the process of antidepressants' being distributed at the pharmaceutical level can be achieved by the creation of new tools, and by enhancing university training so that pharmacists have the skills that enable them to service and assist mental health. This study promotes the development of one of these tools, which would help these health professionals support patients throughout each stage of their illness.

KEY-WORDS : Depression - Pharmacy - Fact sheet - Dispensing - Antidepressants - Survey

AUTEUR : Paul VIGUÉ

TITRE : Les antidépresseurs à l'officine : proposition d'une fiche réflexe d'aide à la dispensation

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur Adeline JULLIEN

RESUME : La dépression résulte d'une interaction complexe de facteurs sociaux, psychologiques et biologiques. Cette enquête intitulée « dispensation des antidépresseurs à l'officine » a pour objectif principal d'élaborer une « fiche réflexe » d'aide à la dispensation des antidépresseurs. Les objectifs secondaires sont d'une part d'établir un état des lieux des connaissances et d'autre part un état des lieux des attitudes officinales face à des prescriptions d'antidépresseurs.

Cette étude s'appuie sur un questionnaire en ligne destiné à l'ensemble des acteurs du milieu officinal que sont les pharmaciens, préparateurs, étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs. Cette enquête est constituée de huit parties : informations générales, attitude vis-à-vis d'un patient sous antidépresseur, sujets abordés et solutions proposées, autoévaluation des connaissances sur les antidépresseurs, évaluation des connaissances, proposition d'outils, évaluation de la première version de la fiche réflexe, avis sur la mise en place d'entretiens personnalisés à l'officine pour les patients sous antidépresseurs. Le temps nécessaire pour répondre au questionnaire est de 6 minutes environ. Cette enquête est une étude transversale et descriptive en fonction du rôle du participant, du nombre d'années d'expérience dans l'officine et du secteur de l'officine.

Sur les quatre semaines de diffusion, 579 participants ont répondu à l'enquête. Les résultats ont permis de faire un état des lieux des connaissances des officinaux sur les antidépresseurs et d'approfondir certains sujets importants comme les freins ressentis au comptoir lors d'une dispensation d'antidépresseur ou encore la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques chez les patients sous antidépresseur. De plus, des commentaires constructifs et ciblés ont permis d'améliorer la fiche-reflexe proposée dans l'enquête vers une version finale plus complète.

Améliorer la dispensation des antidépresseurs à l'officine conduit à créer de nouveaux outils et approfondir la formation universitaire pour que les officinaux deviennent des professionnels de santé de confiance et bienveillants pour les patients en santé mentale. Notre étude, réalisée à l'officine, permet l'élaboration d'un de ces outils pour aider ces professionnels de santé à accompagner les patients dans toutes les étapes de leur maladie.

MOTS-CLEFS : Dépression – Officine - Fiche réflexe – Dispensation – Antidépresseurs – Enquête

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers - 31400 TOULOUSE