

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2023

THESES : 2023/TOU3/2034

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GIMENO-BLAISE Alis

ESKETAMINE DANS LA DEPRESSION :
DE NOUVELLES OPPORTUNITES DE TRAITEMENT ET
ROLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES
PATIENTS

Date de soutenance
12-05-2023

Directeur de thèse : **SAINTE-MARIE Yannis**

JURY

Président : **GUIARD Bruno**
1er assesseur : **SAINTE-MARIE Yannis**
2ème assesseur : **BEAUSSILLON Louise**

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

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
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE 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. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

À Monsieur Bruno Guiard, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Toulouse, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de l'intérêt que vous avez apporté à ce travail.

À Monsieur Yannis Sainte-Marie, maître de conférences de physiologie à la faculté de pharmacie de Toulouse, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé, ainsi que de vos corrections et de vos conseils avisés m'ayant permis de mener à bien ce travail.

À Louise Beaussillon, pharmacienne adjointe à la pharmacie Rivière-Cuq à Toulouse, pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Je te remercie de ta bienveillance et de ta patience à toute épreuve, cela a été un plaisir et une chance de travailler avec toi.

À mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, et plus particulièrement à ma mère, pour sa participation active à la relecture de cette thèse. C'est grâce à votre amour et à votre soutien que je suis devenue la personne que je suis.

À ma grand-mère, qui a toujours été fière de moi et qui, j'en suis sûre, le serait encore aujourd'hui.

À Emmanuel, pour ton amour. Merci d'être présent au quotidien. Je suis heureuse du chemin que nous avons parcouru jusqu'à présent et j'ai hâte de découvrir le futur qui nous attend.

Je remercie également tes parents, ton frère, tes grands-mères et ta famille en général, pour leur accueil et leur gentillesse depuis le premier jour.

À tous mes amis, qui comptent beaucoup pour moi et à qui je dois beaucoup. A mes amis d'enfance, qui ont grandi et évolué à mes côtés. Merci d'être toujours là pour moi malgré nos chemins différents et merci d'être vous, tout simplement. À mes amis de pharmacie, sans qui ces études se seraient montrées bien plus compliquées à vivre. Merci de m'avoir accompagnée toutes ces années, et merci d'être encore présents aujourd'hui.

À tous mes collègues, car j'ai toujours eu la chance de travailler avec de belles personnes qui m'ont beaucoup apporté dans mon exercice officinal et ce, depuis mes débuts en tant qu'étudiante.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	7
Liste des figures	9
Résumé	11
Abstract	11
I. INTRODUCTION	12
II. LES TRAITEMENTS DE LA DÉPRESSION :	16
1. Prise en charge thérapeutique	16
2. Psychothérapies	19
3. Les traitements antidépresseurs par voie orale	20
4. Les traitements non pharmacologiques de la dépression : traitements physiques	24
a. L'électro-convulsivothérapie (ECT)	24
b. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)	27
5. Les facteurs associés à la dépression résistante	27
a. Facteurs cliniques	27
b. Facteurs génétiques	28
III. LA KÉTAMINE ET NOUVEAUX TRAITEMENTS D'ACTION RAPIDE :	32
1. Découverte de l'effet antidépresseur de la kétamine	32
2. Synapse glutamatergique	33
3. Mécanisme d'action de la kétamine dans la dépression	39
4. Association entre effets psychoactifs et effets antidépresseurs	44
5. Stéréochimie de la kétamine	45
6. Le Spravato®	47
a. Essais cliniques	47
b. Limites à son utilisation	50
c. Place thérapeutique du Spravato® dans le traitement de la dépression	52
7. Recherche de nouvelles molécules aux propriétés antidépressives rapides	53
a. Les molécules apparentées à la kétamine	54
➤ Arkétamine	54
➤ Métabolites de la kétamine	56
b. Autres antagonistes des récepteurs NMDA	56

➤ Mémantine	56
➤ Lanicémine.....	57
c. Autres modulateurs	57
➤ Rapastinel	57
➤ Ampakines	58
➤ Neurostéroïdes	59
➤ Scopolamine	60
IV. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	62
1. Observance.....	62
2. Quelques exemples de supports que j'ai élaborés et qui pourraient être utilisés pour l'éducation thérapeutique du patient lors des entretiens	68
3. Conseils concernant la prise de Spravato®	75
4. Automédication.....	79
a. Millepertuis	79
b. Griffonia simplicifolia	82
c. Plantes adaptogènes	82
d. Probiotiques.....	84
V. CONCLUSION	86
VI. ANNEXES.....	88
1. Echelle de dépression MADRS	88
2. Echelle de dépression de Hamilton.....	92
3. Auto-questionnaire QIDS (en Anglais)	100
4. Auto-questionnaire BDI.....	105
Bibliographie :	107

Liste des abréviations

ACTH : Hormone corticotrope

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ARN : Acide Ribonucléique

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CaMKIII : Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase III

CHL1 : Cell Adhesion Molecule L1 Like

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10

COMT : Catéchol-O-Méthyl-Transférase

COX2 : Cyclooxygénase 2

CREB1 : C-AMP Response Element-Binding protein 1

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHNK : Déhydronorkétamine

DMT : Diméthyltryptamine

DSM-5 : Diagnostic Statistical Manual 5

EAAT : Excitatory Amino Acid Transporter

ECT : Electro-convulsivothérapie

eEF2K : Eukaryotic Translation Elongation Factor 2 Kinase

FDA : Food and Drug Administration

FGF-2 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 2

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

GAP43 : Growth Associated Protein 43

GDNF : Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor

GSRD : European Group for the Study of Resistant Depression

HAM-D : Hamilton Rating Scale for Depression

HAS : Haute Autorité de Santé

HNK : Hydroxynorkétamine

HTR2A : 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A

IDO : Indoleamine 2,3-dioxygénase

iGluR : Récepteurs ionotropiques du Glutamate

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

INR : International Normalized Ratio

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

ITGB3 : Integrin Subunit Beta 3

KET : Kétamine

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LSD : Acide Lysergique Diéthylamide

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MAPK1 : Mitogen-Activated Protein Kinase 1

mGluR : Récepteurs métabotropiques du Glutamate

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

norKET : Norkétamine

OXTR : Oxytocin Receptor

PCP : Phencyclidine

PKA : Protéine Kinase A

PPP3CC : Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit Gamma

QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomology

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée

SMR : Service Médical Rendu

ST8SIA2 : ST8 Alpha-N-Acetyl-Neuraminide Alpha-2,8-Sialyltransferase 2

TCC : Thérapies cognitivo-comportementales

TIP : Thérapies interpersonnelles

TrkB : Tropomyosin receptor kinase B

VDCC : Canaux Calciques Voltage-Dépendant

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure n°1 : Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10

Figure n°2 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère

Figure n°3 : Stratégie thérapeutique globale de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère de l'adulte

Figure n°4 : Stratégie thérapeutique globale de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée de l'adulte

Figure n°5 : Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte

Figure n°6 : Principaux effets indésirables des antidépresseurs

Figure n°7 : Mécanisme d'action des antidépresseurs

Figure n°8 : Les structures du cerveau

Figure n°9 : Synapse glutamatergique

Figure n°10 : Activation des récepteurs NMDA précédée par l'activation des récepteurs AMPA

Figure n°11 : Transmission glutamatergique et activation des récepteurs NMDA

Figure n°12 : Récepteur NMDA

Figure n°13 : Récepteurs NMDA synaptiques et extra-synaptiques en conditions normales ou lors de la maladie de Huntington (HD), comparable à la dépression de par l'augmentation de glutamate extracellulaire

Figure n°14 : Activation de la kinase eEF2K par les récepteurs NMDA ce qui conduit à l'inhibition du facteur d'élongation eEF2 et à l'inhibition de la traduction des protéines

Figure n°15 : Liaison de BDNF sur TrkB conduisant à l'activation de mTOR

Figure n°16 : Liaison de la Kétamine sur les récepteurs NMDA des interneurons inhibiteurs Gabaergiques

Figure n°17 : Voie de synthèse de l'acide quinolinique et de l'acide kynurénique à partir du tryptophane

Figure n°18 : Structure chimique de la kétamine, de l'arkétamine et de l'eskétamine

Figure n°19 : Métabolisation de la kétamine

Figure n°20 : Évolution du score MADRS au cours du temps chez les patients traités par eskétamine (56 mg et 84mg)/antidépresseur par voie orale et placebo/antidépresseur par voie orale

Figure n°21 : Évolution du score MADRS au cours du temps chez les patients traités par eskétamine/antidépresseur par voie orale et placebo/antidépresseur par voie orale

Figure n°22 : Évolution du score MADRS chez les patients âgés de 65 à 74 ans traités soit par eskétamine/antidépresseur par voie orale soit par placebo/antidépresseur par voie orale au cours du temps

Figure n°23 : Évolution du score MADRS chez les patients âgés de 75 ans et plus traités soit par eskétamine/antidépresseur soit par placebo/antidépresseur au cours du temps

Figure n°24 : Différentes molécules à l'étude en tant qu'éventuels antidépresseurs d'action rapide

Figure n°25 : Potentielles cibles thérapeutiques pour des antidépresseurs d'action rapide

Figure n°26 : Évolution du score MADRS moyen au cours du temps suite à une seule administration d'eskétamine IV

Figure n°27 : Mécanisme d'action du Rapastinel

Figure n°28 : Questionnaire d'évaluation de l'observance MARS

Figure n°29 : Questionnaire d'évaluation de l'observance de Girerd

Figure n°30 : Définition de la dépression

Figure n°31 : Prise en charge de la dépression en fonction de l'intensité du trouble dépressif

Figure n°32 : Évolution de la dépression et pourquoi la traiter

Figure n°33 : Neurotransmetteurs et traitements antidépresseurs

Figure n°34 : Généralités sur les traitements antidépresseurs

Figure n°35 : Principaux effets indésirables des antidépresseurs

Figure n°36 : Idées reçues sur les antidépresseurs

Figure n°37 : Les syndromes d'arrêt des antidépresseurs

Figure n°38 : Sites utiles pour s'informer sur la dépression

Figure n°39 : Dispositif pour pulvérisation nasale d'eskétamine commercialisé sous le nom de Spravato®

Figure n°40 : Nombre de dispositifs de Spravato® en fonction de la dose désirée

Figure n°41 : Posologie du Spravato®

Résumé

L'association de psychothérapies et de médicaments antidépresseurs permet de soigner la dépression et d'éviter la survenue de nouveaux épisodes dépressifs. Cependant, le délai d'action des antidépresseurs est long et ils sont inefficaces pour un tiers des patients. Or, les chercheurs découvrent dans les années 2000, les effets antidépresseurs rapides et efficaces sur les dépressions résistantes de la kétamine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate. Depuis, plusieurs molécules sont à l'étude ciblant différents éléments de la transmission glutamatergique. Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la bonne observance des traitements, ce qui est indispensable pour une bonne prise en charge de la dépression et pour une efficacité optimale des traitements antidépresseurs oraux associés au Spravato® (eskétamine).

Abstract

The combination of psychotherapies and antidepressant drugs can treat depression and prevent the occurrence of new depressive episodes. However, antidepressants take a long time to act and they are ineffective for a third of patients. Yet, researchers discovered in the 2000s the rapid and effective antidepressant effects on resistant depression of ketamine, a non-competitive antagonist of NMDA glutamate receptors. Since then, several molecules have been studied targeting different elements of glutamatergic transmission. The pharmacist plays an important role in the good observance of treatments, which is essential for good management of depression and for optimal effectiveness of oral antidepressant treatments associated with Spravato® (esketamine).

I. INTRODUCTION

La « dépression » étant définie par le DSM-5 (Diagnostic Statistical Manual 5) comme épisode dépressif caractérisé, et anciennement appelé épisode dépressif majeur, est un trouble fréquent, puisqu'il touche 15 à 20% de la population générale, à tout âge de la vie avec une prévalence plus élevée chez les femmes, les personnes de 35-44 ans et les chômeurs (1,2). Il est associé à un risque suicidaire important puisque 30 à 50% des tentatives de suicide en France sont secondaires à un épisode dépressif caractérisé (2).

La dépression est souvent associée à d'autres troubles psychiatriques (troubles anxieux et addictifs), et/ou à des maladies chroniques (diabète, cancer, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, pathologies cardiovasculaires, maladies dégénératives, troubles du comportement alimentaire, alcoolisme, entre autres). 40% des personnes souffrant de pathologies chroniques seraient concernées par la dépression (1).

Outre les multiples retentissements du trouble dépressif sur l'entourage, sur la santé somatique et sur la vie professionnelle du patient, cette maladie a des répercussions en matière de santé publique, notamment en termes de coût, puisque l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) la classe au premier rang de l'ensemble des maladies en termes de dépenses globales, directes et indirectes pour la société en 2020 (1). L'OMS déclare en outre la dépression comme l'une des principales causes d'incapacité dans le monde (3).

Un syndrome dépressif se caractérise par une diminution pathologique de l'humeur (tristesse pathologique) et de l'énergie avec des perturbations psychoaffectives, psychomotrices et physiologiques. D'après le DSM-5, les critères de diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé sont la présence d'une humeur dépressive (tristesse intense et quasi-permanente, anxiété et parfois indifférence affective) ou une perte de l'élan vital ou anhédonie (perte de l'intérêt et du plaisir à faire des activités même plaisantes) associée à au moins quatre autres symptômes parmi lesquels : asthénie (fatigue), perte ou au contraire augmentation de l'appétit, troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), troubles de l'attention et de la mémoire, ralentissement psychomoteur, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, idées de mort ou de suicide récurrentes ; tous les jours pendant plus de deux semaines (1,2).

Le diagnostic de l'épisode dépressif d'après la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) qui est la classification de référence, est très similaire. Il repose sur la présence d'au moins deux symptômes principaux (humeur dépressive ; perte d'intérêt, abattement ; perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité), ainsi que d'au moins deux autres symptômes parmi la perte d'appétit, les troubles du sommeil, les idées et comportements suicidaires, une diminution de l'estime de soi, une concentration et une attention réduite, un sentiment de culpabilité et d'inutilité et des perspectives négatives et pessimistes pour le futur (*figure n°1*). Ces symptômes doivent être également présents durant au moins 2 semaines comme pour le DSM-5, presque tous les jours, avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) et induire une détresse significative. Un épisode dépressif caractérisé peut parfois se manifester par des expressions somatiques telles que des douleurs par exemple (4).

Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé	
Au moins 2 symptômes principaux : ■ humeur dépressive ; ■ perte d'intérêt, abattement ; ■ perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.	Au moins 2 des autres symptômes : ■ concentration et attention réduite ; ■ diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ; ■ sentiment de culpabilité et d'inutilité ; ■ perspectives négatives et pessimistes pour le futur ; ■ idées et comportement suicidaires ; ■ troubles du sommeil ; ■ perte d'appétit.

Figure n°1 : Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 (4)

Un épisode dépressif caractérisé peut être d'intensité légère, moyenne ou sévère en fonction du nombre de symptômes et des perturbations sociales et/ou professionnelles qu'il engendre (*figure n°2*) (2).

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	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	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	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	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	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 : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

Figure n°2 : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (4)

Certains outils permettent de caractériser l'intensité de l'épisode dépressif ainsi que son évolution, tels que l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (*Annexe 1*) ou l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression abrégé par HAM-D) (*Annexe 2*). Ces échelles doivent être utilisées par des professionnels de santé et vont aboutir à un score. Plus ce score est élevé, plus la dépression est grave. D'autres outils tels que les auto-questionnaires QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomology) (*Annexe 3*) ou BDI (Beck Depression Inventory) (*Annexe 4*) peuvent également aider à l'évaluation (5).

L'épisode dépressif caractérisé peut être isolé (présence d'un unique épisode dépressif caractérisé) ou récurrent (présence d'au moins 2 épisodes dépressifs caractérisés séparés par une période d'au moins 2 mois sans symptômes) (2).

La dépression du post-partum ou dépression périnatale est une forme distincte de dépression pouvant débuter pendant la grossesse ou pendant les 4 semaines suivant l'accouchement. C'est une pathologie fréquente puisqu'elle toucherait 10 à 15% des femmes enceintes. Elle ne doit pas être confondue avec le baby blues qui est plus fréquent mais plus bref puisqu'il survient dès le 3^{ème} jour après l'accouchement et se résout par lui-même dans les 10 à 15 jours suivant la naissance. La dépression du post-partum a une répercussion majeure sur le développement de la relation mère-enfant, présente un risque de suicide, bien que faible, pour la mère et entraînerait des troubles de l'attachement et une diminution des performances cognitives chez l'enfant. En France, les traitements médicamenteux de la dépression du post-partum reposent sur des antidépresseurs de type ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), non spécifiques de ce type de dépression et aux délais d'action longs, dont l'efficacité n'a pas été suffisamment démontrée (1,6).

Depuis les années cinquante, une théorie monoaminergique prédomine. Selon cette théorie, un défaut de neurotransmission monoaminergique (neurotransmission médiée par la noradrénaline, la dopamine et surtout la sérotonine) serait le mécanisme principal de la dépression. En effet, une quantité insuffisante de sérotonine serait retrouvée au niveau des synapses des personnes souffrant de dépression (1,7).

Cependant cette théorie ne semblait pas suffisante et de nouvelles hypothèses ont fait surface ces dernières années présentant l'épisode dépressif caractérisé comme une pathologie complexe et multifactorielle associant des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Des déséquilibres de plusieurs systèmes biologiques sont retrouvés chez les patients dépressifs, impliquant la neurotransmission monoaminergique, mais aussi l'axe corticotrope, des biomarqueurs inflammatoires, des neurotrophines (BDNF) et des boucles fronto-sous-corticales (2).

Environ un tiers des patients présentent une résistance aux traitements antidépresseurs (échec de deux traitements antidépresseurs, bien conduits en termes de posologie et de durée) et on estime que 80% des patients souffrent une récurrence (1,2).

La recherche de nouvelles molécules ciblant d'autres voies de la dépression constitue par conséquent un enjeu majeur.

II. LES TRAITEMENTS DE LA DÉPRESSION :

1. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique va dépendre du patient et de l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé. La décision du traitement doit se faire avec le patient en fonction de ses préférences et l'accessibilité à une psychothérapie. Le médecin généraliste peut prendre en charge les patients présentant un épisode dépressif d'intensité légère ou modérée mais l'intervention d'un psychiatre est indispensable en cas d'épisode dépressif sévère (*figures n°3, 4 et 5*). Un suivi rapproché du patient dès le début de la prise en charge est nécessaire (4).

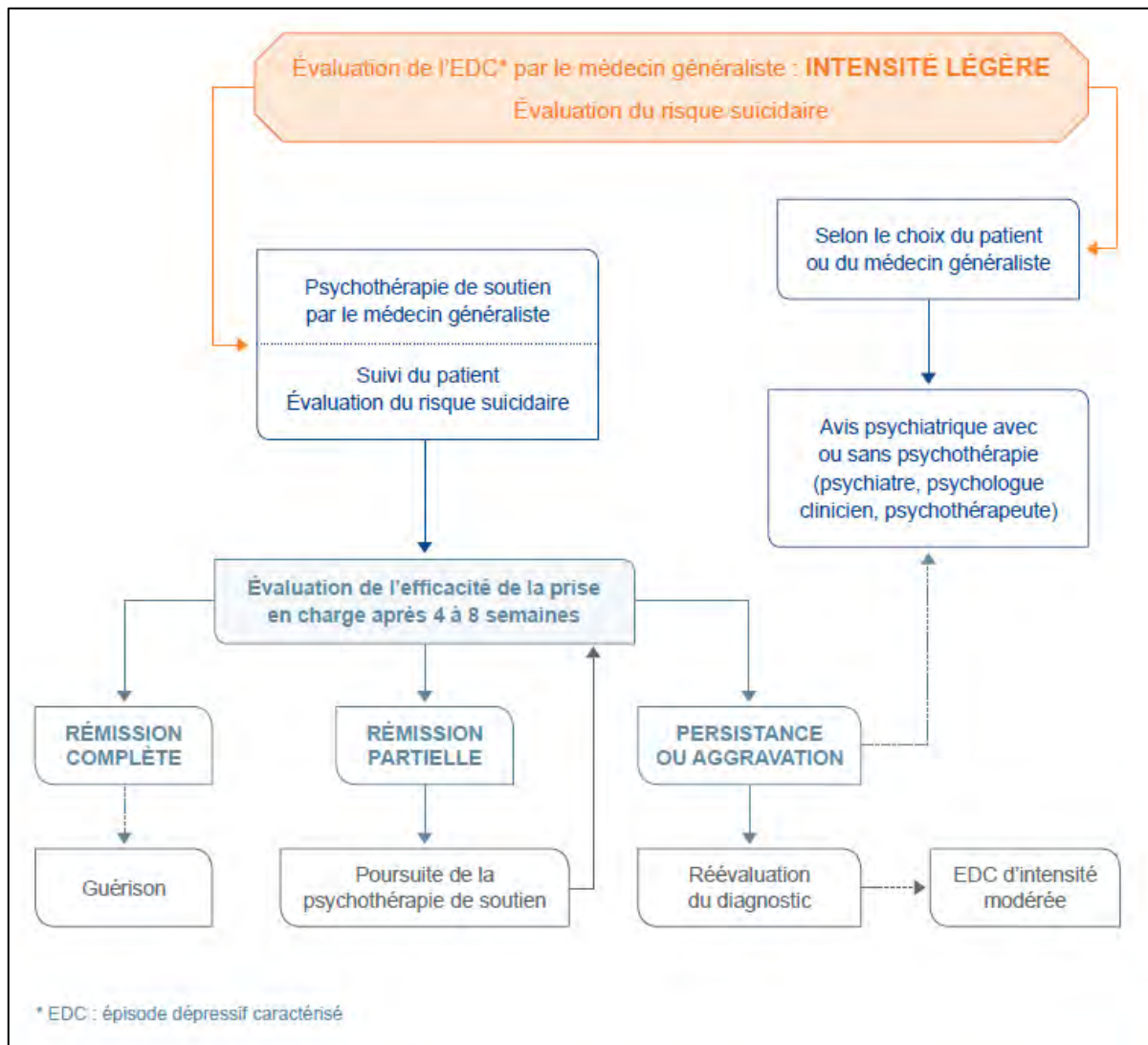


Figure n°3 : Stratégie thérapeutique globale de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère de l'adulte (4)

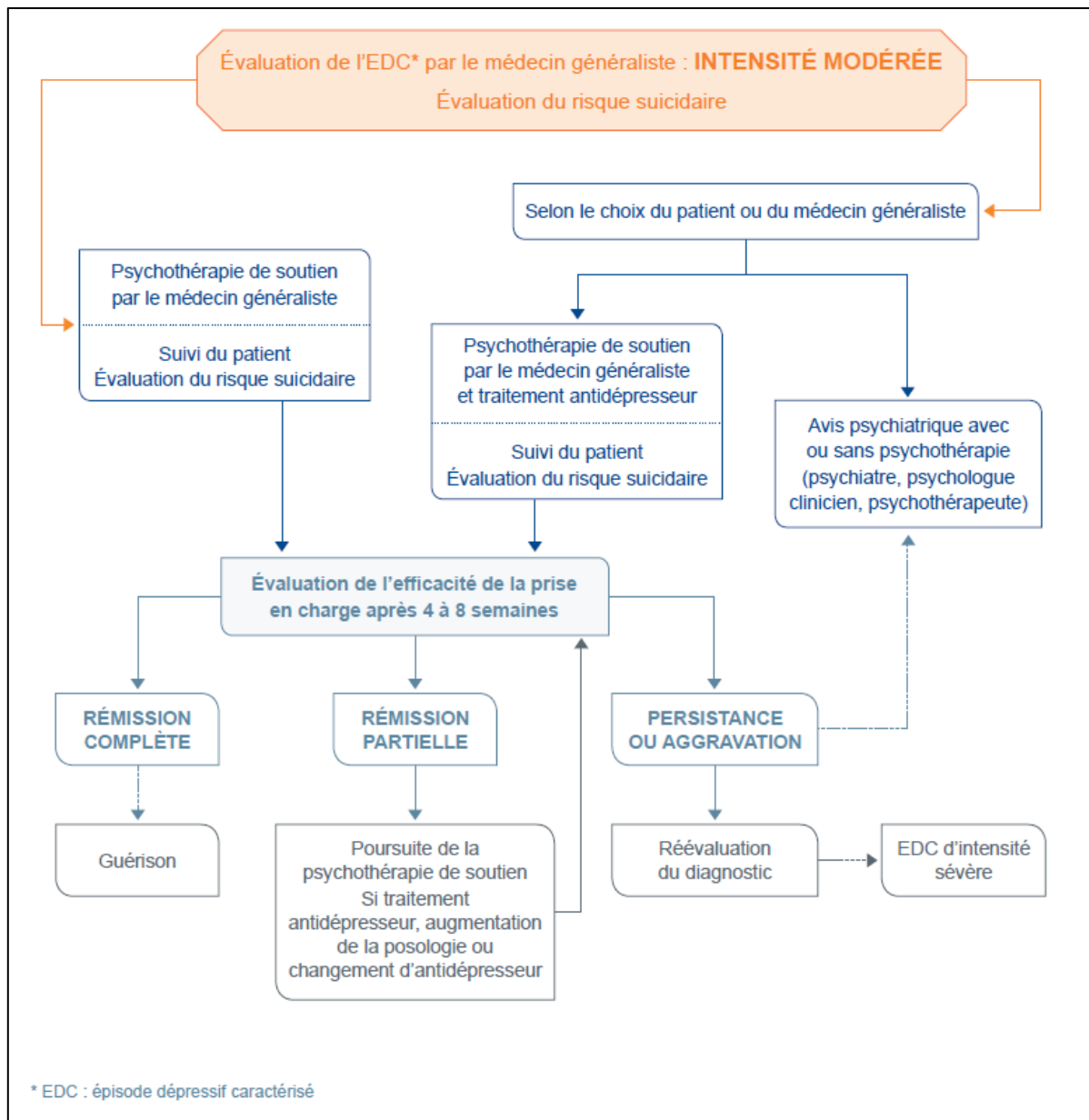


Figure n°4 : Stratégie thérapeutique globale de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée de l'adulte (4)

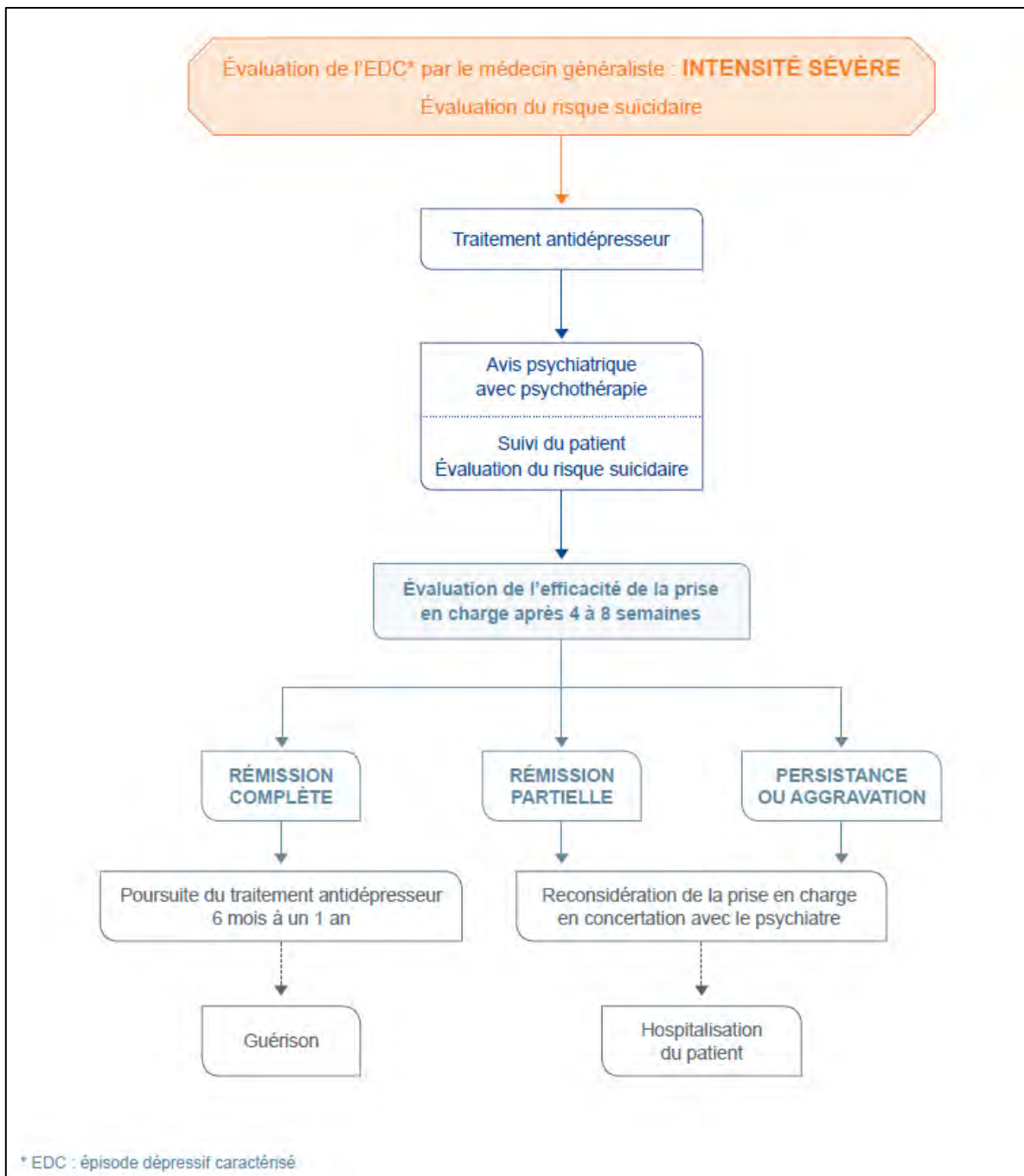


Figure n°5 : Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte (4)

La psychothérapie représente la première ligne de traitement. Elle est toujours indiquée en cas d'épisode dépressif caractérisé, quelle que soit son intensité. Si la psychothérapie seule n'est pas suffisante (ou en cas d'épisode dépressif sévère), elle peut s'accompagner d'un traitement antidépresseur par voie orale. En revanche, selon le DSM-5, les traitements antidépresseurs ne sont pas recommandés pour traiter un épisode dépressif d'intensité légère (4).

Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante, il faudra augmenter la posologie de l'antidépresseur à dose efficace ou changer d'antidépresseur (4). En cas d'échec de deux traitements antidépresseurs bien conduits, on parle de dépression résistante.

Lorsque plusieurs monothérapies ont échoué ou lors d'une réponse partielle à un traitement antidépresseur, une stratégie de potentialisation de l'action de l'antidépresseur est possible. Cela consiste en l'ajout d'un second traitement pour renforcer les effets de l'antidépresseur initial. Il peut s'agir de Lithium, de Buspirone, des hormones thyroïdiennes, ou de certains antipsychotiques atypiques par exemple. Il est également possible d'associer un second antidépresseur (notamment Miansérine ou Mirtazapine) en cas de réponse partielle à l'antidépresseur initial (8).

En cas d'échec, des techniques de stimulation telles que l'électro-convulsivothérapie peuvent être envisagées en hospitalisation (8,9).

2. Psychothérapies

Une psychothérapie est réalisée par un psychothérapeute et repose sur des séances régulières et adaptées aux besoins du patient (4). Il existe différentes psychothérapies mais ce sont les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les thérapies interpersonnelles (TIP) qui ont des niveaux de preuve les plus élevés (2).

Outre ces psychothérapies dites structurées, il existe la psychothérapie de soutien qui est non codifiée dans sa technique et qui peut être réalisée par un psychothérapeute mais également par un médecin généraliste, un psychiatre, un ou un psychologue clinicien (4). La psychothérapie de soutien propose un soutien cognitif (par le conseil par exemple) et surtout émotionnel (par suggestion, réassurance, encouragement). L'objectif est de réduire les symptômes, de restaurer, maintenir ou améliorer l'estime de soi, et de restaurer les capacités adaptatives (10).

Une psychothérapie est toujours indiquée et doit être systématiquement associée au traitement médicamenteux (2). Le soutien psychothérapeutique propre à la relation de soins est fondamental pour le traitement de la dépression et permet d'améliorer l'adhésion du patient au traitement médicamenteux (4).

3. Les traitements antidépresseurs par voie orale

L'objectif du traitement de la dépression est de réduire les symptômes ainsi que leurs conséquences fonctionnelles et de prévenir les rechutes et les récurrences (1).

Jusqu'à présent, les traitements pharmacologiques conventionnels des troubles dépressifs reposaient majoritairement sur la signalisation monoaminergique. Les monoamines sont des neurotransmetteurs qui comprennent la sérotonine, la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine (11).

Les antidépresseurs sont répartis en cinq classes :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (*citalopram, escitalopram, paroxétine, fluoxétine, sertraline, fluvoxamine*)
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (*venlafaxine, duloxétine, milnacipran*)
- Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques (*clomipramine, imipramine, trimipramine, amitriptyline, maprotiline, amoxapine, dosulépine, doxépine*)
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (*moclobémide=Moclamine[®], iproniazide=Marsilid[®]*)
- Les « autres antidépresseurs » (*miansérine, mirtazapine, vortioxétine, agomélatine, tianeptine=Stablon[®]*)

Découvertes dans les années soixante, les imipraminiques et les IMAO sont les deux familles les plus anciennes d'antidépresseurs. Cependant, du fait de leurs effets indésirables plus nombreux (*figure n°6*), notamment cardiovasculaires et anticholinergiques, ces deux familles sont maintenant prescrites en cas d'échec des autres traitements antidépresseurs (12).

Ainsi, pour un épisode dépressif modéré à sévère, les ISRS, les IRSNA ou encore la Miansérine et la Mirtazapine sont prescrits en première intention, du fait de leur meilleure tolérance (12,13).

Les antidépresseurs imipraminiques sont recommandés en deuxième intention à cause du risque de toxicité cardiovasculaire (4).

En raison du risque d'abus et de dépendance de la Tianeptine et de la toxicité hépatique de l'Agomélatine, ces deux antidépresseurs sont recommandés en troisième intention (4).

Les IMAO, quant à eux, ne sont recommandés qu'en dernier recours du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses (4).

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

Figure n°6 : Principaux effets indésirables des antidépresseurs (14)

Le mécanisme d'action de la majorité des médicaments antidépresseurs repose sur l'augmentation des taux de sérotonine et de noradrénaline au niveau du cerveau. Pour cela, deux mécanismes principaux sont possibles : une diminution de la recapture présynaptique des neurotransmetteurs, ou une diminution de leur dégradation enzymatique dans la fente synaptique (15).

Les IMAO, comme leur nom l'indique, inhibent la monoamine oxydase qui est l'enzyme responsable de la dégradation des amines telles que la sérotonine ou la noradrénaline. En diminuant leur dégradation, leur concentration dans la fente synaptique est donc augmentée.

Les antidépresseurs tricycliques ainsi que les IRSNA inhibent les transporteurs membranaires de recapture pré-synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline et augmentent ainsi leur concentration dans la fente synaptique.

Les ISRS quant à eux, inhibent uniquement les transporteurs membranaires de recapture présynaptique de la sérotonine (16).

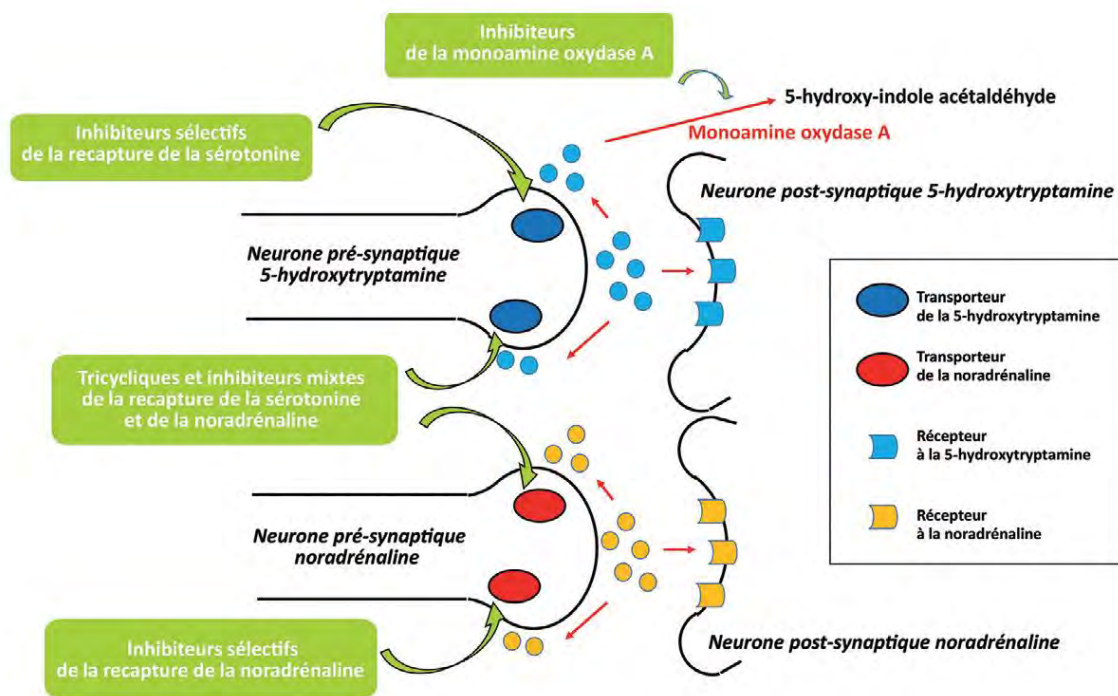


Figure n°7 : Mécanisme d'action des antidépresseurs (16)

La durée de traitement d'un premier épisode dépressif conseillée est au minimum d'une année (avec une phase d'attaque de 6 à 12 semaines suivie d'une phase de consolidation de 4 à 9 mois). Une phase d'entretien de plusieurs années peut être nécessaire si le patient a déjà présenté au moins deux épisodes dépressifs afin d'éviter la survenue d'un nouvel épisode (1).

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement, sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, et avec un accompagnement médical, afin de prévenir le risque de rechutes. Un syndrome de sevrage aussi appelé syndrome d'arrêt (terme plus adapté car les antidépresseurs n'entraînent pas de dépendance) peut en outre apparaître en cas d'arrêt brutal du traitement (4). Ce syndrome d'arrêt peut se manifester par des symptômes pseudo-grippaux, des sensations de chocs électriques dans le cerveau, des maux de tête, des vertiges, des nausées, de l'anxiété, une hypersensibilité au bruit ou à la lumière et des difficultés à dormir.

L'efficacité des traitements antidépresseurs conventionnels n'est pas immédiate : l'amélioration des symptômes s'observe généralement après 2 à 4 semaines de traitement (1). Cependant, le risque suicidaire peut être augmenté en début de traitement par levée d'inhibition (diminution de l'inhibition psychomotrice et de l'asthénie pouvant favoriser un passage à l'acte). L'association transitoire d'une benzodiazépine pour prévenir cette réaction est donc recommandée (15).

Ce délai d'action plutôt long corrobore l'hypothèse que la dépression n'est pas uniquement due à un déficit en neurotransmetteurs (15) puisque les taux de neurotransmetteurs au niveau de la synapse sont rapidement augmentés par les antidépresseurs ce qui ne s'accompagne pas d'une amélioration immédiate de la symptomatologie.

De plus, tous les patients ne répondent pas de la même manière aux traitements antidépresseurs. Ainsi, après 8 semaines de traitement médicamenteux bien conduit, un tiers des patients présente une rémission complète des symptômes, un tiers présente une rémission partielle et un tiers ne répond pas du tout au traitement (1). On définit la non-réponse à un traitement antidépresseur comme la réduction de moins de 25% de l'intensité initiale, la réponse partielle par une réduction comprise entre 25 et 49% et la réponse par une réduction de plus de 50% de l'intensité initiale sans pour autant parvenir à la rémission complète (5).

Autrement dit, après 2 mois de traitement, environ deux tiers des patients présentent encore des symptômes dépressifs. C'est pourquoi il est important de trouver de nouveaux traitements antidépresseurs, plus efficaces et d'action plus rapide.

4. Les traitements non pharmacologiques de la dépression : traitements physiques

En cas de dépression résistante aux traitements pharmacologiques, le recours à des méthodes de stimulation est possible. Parmi les méthodes de stimulation électrique ou magnétique du cerveau, l'électro-convulsivothérapie est la seule considérée comme sûre et efficace à l'heure actuelle (17).

a. L'électro-convulsivothérapie (ECT)

L'électro-convulsivothérapie (ECT), également appelée sismothérapie ou « électrochocs », peut être utilisée dans les formes les plus sévères d'épisode dépressif caractérisé ou en cas de résistance ou de contre-indication au traitement médicamenteux (2). Le consentement du patient est bien entendu indispensable.

L'ECT consiste en l'administration d'un courant électrique transcrânien de très faible intensité provoquant une crise tonico-clonique généralisée (similaire à une crise d'épilepsie). C'est un traitement réalisé en hospitalisation sous anesthésie générale de courte durée (quelques minutes) et l'utilisation d'un curare associé permet de limiter les mouvements pendant la crise (2).

Les mécanismes d'action sont encore mal compris mais plusieurs théories ont été proposées : la théorie neurophysiologique, la neurobiochimique et la neuroplastique. Ces différents processus interagissant certainement les uns avec les autres (18).

La théorie neurophysiologique se base sur l'augmentation du débit sanguin cérébral et du métabolisme glucidique au moment de la généralisation de la crise tonico-clonique suivie de leur diminution après l'ECT. En effet, des altérations du débit sanguin cérébral ont été montrées chez les patients présentant des troubles de l'humeur et ces modifications du débit sanguin cérébral et du métabolisme glucidique induites par l'ECT seraient liées à une amélioration clinique. L'efficacité de l'ECT pourrait également reposer sur ses propriétés anticonvulsivantes médiées par le neuropeptide Y et le GABA. En effet, une augmentation du seuil épileptogène est observée au fil des séances ainsi qu'une diminution de la durée des crises.

L'ECT augmente l'expression du gène codant pour le neuropeptide Y qui a des propriétés anticonvulsivantes et est impliqué dans la régulation émotionnelle, les processus mnésiques, le maintien du rythme circadien et la régulation de l'appétit (18).

La théorie neurobiochimique repose sur l'augmentation de la libération et l'amélioration de la transmission de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline ainsi que sur l'augmentation de la transmission du GABA (acide gamma-aminobutyrique) par l'ECT. L'ECT provoque aussi une réponse immuno-inflammatoire qui conduit sur le long terme à la diminution des taux plasmatiques de cortisol, de TNF-alpha et d'interleukine 6 (donc à une diminution de facteurs pro-inflammatoires). Or, l'inflammation jouerait un rôle dans la dépression. L'ECT favoriserait également les métabolites neuro-protecteurs. L'ECT permettrait de corriger l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire associée à une diminution du volume hippocampique que l'on observe chez les patients dépressifs, en augmentant transitoirement le taux de certaines hormones (ACTH ou hormone corticotrope, cortisol et prolactine) lors de la crise, et qui reviendraient ensuite à leur état de base (c'est-à-dire à un taux plus bas qu'avant l'ECT) (18).

La théorie neuroplastique se base sur l'augmentation des mécanismes de plasticité cérébrale par l'ECT. En effet, des altérations du volume cérébral ont été rapportées dans les troubles psychiatriques notamment une diminution du volume de l'hippocampe. Or l'ECT augmenterait le volume des structures cérébrales et plus particulièrement au niveau du cortex préfrontal et des structures limbiques impliquées dans la régulation de l'humeur (hippocampe, amygdale). Cette neuroplasticité cérébrale serait liée à l'augmentation de la production de facteurs neurotrophiques et de facteurs de croissance (BDNF *brain derived neurotrophic factor*, VEGF *vascular endothelial growth factor*, GDNF *glial cell-line derived neurotrophic factor*, FGF-2 *facteur de croissance des fibroblastes* 2) par l'ECT.

L'augmentation du volume cérébral serait donc liée aux modifications neurobiochimiques (facteurs de croissance) et neurophysiologiques (augmentation du débit sanguin cérébral et augmentation du métabolisme) et s'accompagnerait d'une amélioration clinique, ce qui montre une complémentarité des différentes hypothèses du mécanisme d'action de l'ECT (18).

Les effets indésirables de l'ECT sont essentiellement cognitifs. Après une séance, le patient peut présenter un syndrome confusionnel qui est généralement résolutif en quelques heures, des troubles de la mémoire antérograde (événements récents) dont la résolution spontanée se fait en quelques semaines maximum, et des troubles de la mémoire rétrograde (événements du passé, mémoire à long terme) qui peuvent durer jusqu'à plusieurs mois (19). D'autres effets tels que des céphalées ou des nausées peuvent survenir immédiatement après la séance et disparaissent généralement dans les heures qui suivent (20).

La seule contre-indication absolue à l'ECT est l'hypertension intracrânienne car la crise engendre une augmentation de la pression intracrânienne. Les autres contre-indications sont relatives et demandent une analyse de la balance bénéfice/risque de chaque patient. Il s'agit notamment des risques cardiovasculaires, respiratoires et allergiques inhérents à l'anesthésie et la curarisation ; des lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne ; la proximité d'un épisode d'hémorragie cérébrale ; un infarctus du myocarde récent ou une maladie emboligène ; des anévrysmes ou malformations vasculaires à risque hémorragique ; un décollement de la rétine ; ou encore un phéochromocytome (18).

L'ECT peut être utilisé chez l'enfant, la femme enceinte tout au long de la grossesse (la présence d'un obstétricien est recommandée s'il s'agit d'une grossesse à risque ou proche du terme) et la personne âgée (18).

Un traitement par ECT nécessite plusieurs séances (de 9 à 12 séances), réparties sur 4 à 6 semaines. Un traitement d'entretien est parfois nécessaire ensuite avec une séance par mois environ (1).

Cette méthode est efficace dans 90 à 95% des cas d'épisode dépressif résistants ou particulièrement sévères (1).

b. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une méthode de stimulation cérébrale non invasive et qui ne nécessite pas d'anesthésie générale.

Une bobine véhiculant un courant électrique de haute intensité est appliquée sur le crâne. Ce courant va générer un champ magnétique de courte durée qui serait capable d'induire un courant électrique dans le cerveau.

La rTMS favoriserait l'activation du cortex préfrontal, la neurotransmission dopaminergique et inhiberait certaines régions impliquées dans la régulation de l'humeur. Elle pourrait également présenter des propriétés neurotrophiques (1,21).

Les effets indésirables sont mineurs, il s'agit essentiellement de céphalées. Cette technique est par conséquent plutôt bien tolérée.

La rTMS semblerait améliorer les symptômes dépressifs et pourrait présenter un intérêt dans les dépressions résistantes ou sévères. Il pourrait donc s'agir d'une alternative thérapeutique. Cependant l'hétérogénéité des protocoles utilisés et une efficacité inconstante rendent son évaluation compliquée. Le rapport de la HAS (Haute Autorité de Santé) suite à la demande de l'Assurance Maladie a conclu en juillet 2022 que la rTMS ne montrait pas un impact clinique favorable dans le traitement de la dépression résistante (22).

5. Les facteurs associés à la dépression résistante

Le « European Group for the Study of Resistant Depression » (GSRD) est un projet européen multicentrique visant notamment à étudier les facteurs cliniques associés à la dépression résistante ainsi que les phénotypes de réponse aux traitements (23).

a. Facteurs cliniques

Leurs études TRD-I et TRD-III (24), menées dans une dizaine de centres européens, ont permis de mettre en évidence plusieurs facteurs cliniques significatifs qui seraient des facteurs de risque de développer une dépression résistante aux traitements.

Ces facteurs cliniques sont la gravité des symptômes, le risque suicidaire, le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, un trouble anxieux généralisé, un nombre important d'antidépresseurs prescrits dans les 12 derniers mois, une durée supérieure à 3 mois de l'épisode en cours et l'hospitalisation du patient.

Les résultats ont pu être répliqués pour quatre de ces facteurs, soulignant fortement l'importance du trouble anxieux généralisé, de la gravité des symptômes, du risque suicidaire et du nombre d'épisodes dépressifs, qui semblent donc être les facteurs de risque les plus importants de développer une dépression résistante aux traitements (24).

Ainsi les patients souffrant d'une dépression sévère auraient environ trois fois plus de chances de développer une dépression résistante par rapport aux patients présentant une dépression d'intensité modérée. La présence d'un risque suicidaire augmente également le risque, tout comme la présence d'un trouble anxieux généralisé. De plus, chaque épisode dépressif augmenterait de 15% le risque de développer une dépression résistante. Le risque de dépression résistante est donc d'autant plus important que le patient a eu des épisodes dépressifs au cours de sa vie (24).

À l'issue des résultats de ces études, le GSRD préconiserait que les thérapies de potentialisation, l'ECT ou la kétamine soient plus rapidement mis en place chez les patients hospitalisés ayant des antécédents de troubles dépressifs avec plusieurs épisodes, des troubles anxieux, des symptômes d'intensité sévère, la présence de tendance suicidaire, un épisode dépressif depuis plus de 3 mois et avec un nombre élevé d'antidépresseurs précédemment prescrits, qui sont des facteurs cliniques pouvant rapidement être évalués (24).

b. Facteurs génétiques

Le GSRD a également réalisé des études concernant des polymorphismes génétiques sur des gènes candidats jouant un rôle dans la transmission sérotoninergique et qui pourraient potentiellement être impliqués dans la physiopathologie de la dépression ou avoir un impact sur la réponse aux traitements antidépresseurs. L'impact de ces facteurs génétiques sur l'étiologie de la dépression ou sur la réponse aux traitements reste pour l'instant spéculatif (25).

Aucune association entre les gènes des cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6) et la réponse aux traitements antidépresseurs n'a été mise en évidence. Il en est de même pour les polymorphismes génétiques concernant les voies de l'inflammation, bien que le nombre de gènes étudiés ait été limité (polymorphismes génétiques de COX2 (*cyclooxygénase 2*) et OXTR (*oxytocin receptor*)) (25).

Des résultats mitigés ont été trouvés concernant les gènes des récepteurs sérotoninergiques 5HTR1A (polymorphisme rs6295) et 5HTR2A (polymorphismes rs7997012, rs6313, rs643627 et rs17288723). En effet, il n'a été démontré aucun impact des polymorphismes sur l'efficacité des traitements antidépresseurs. Cependant, l'interaction entre certains polymorphismes pourrait impacter le risque suicidaire bien que les résultats de cette étude aient été non significatifs. Ainsi l'interaction entre rs6295 et rs6313 semblerait augmenter le risque suicidaire, et l'interaction entre rs6295 et rs643627 les antécédents de tentatives de suicide. 5HTR1A rs643627 a également été associé à une rémission après traitement antidépresseur.

Concernant le métabolisme de la sérotonine, le GSRD aurait également mis en évidence une association entre le gène COMT (Catéchol-O-Méthyl-Transférase) (notamment le polymorphisme de Val158Met) et la dépression, la réponse aux traitements antidépresseurs et le risque suicidaire (25).

Les gènes modulant la neuroplasticité pourraient également jouer un rôle dans la réponse aux traitements antidépresseurs. Ainsi, plusieurs polymorphismes nucléotidiques dans le gène BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), y compris les polymorphismes fonctionnels de Val66Met (rs6265, rs11030104 et rs11030101) pourraient avoir un impact sur le risque de résistance aux traitements mais non sur le risque suicidaire. Il en serait de même pour les polymorphismes des gènes CREB1 (C-AMP Response Element-Binding protein) (rs889895 et rs2254137) et MAPK1 (Mitogen-Activated Protein Kinase 1) (rs8136867 et rs6928). (25)

D'autres gènes modulant la neuroplasticité ont été mis en relation avec la dépression résistante. C'est le cas de ST8SIA2 (ST8 Alpha-N-Acetyl-Neuraminide Alpha-2,8-Sialyltransferase 2) (rs3784723 et rs8035760) qui a été associé à la réponse au traitement antidépresseur pour la première fois dans une étude du GSRD mais dont les résultats n'ont pas pu être reproduits. (25)

Les polymorphismes du gène PPP3CC (Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit Gamma) (rs10108011, rs7430 et rs2249098) ont également été associés à l'efficacité du traitement antidépresseur. D'ailleurs, la phosphatase PPP3CC est impliquée dans les voies auto-immunes et de l'inflammation qui ont également été reliées au trouble dépressif. (25)

Les gènes CHL1 (Cell Adhesion Molecule L1 Like), ITGB3 (Integrin Subunit Beta 3) et GAP43 (Growth Associated Protein 43), impliqués dans l'adhésion neuronale et la synaptogénèse, ainsi que leurs polymorphismes (respectivement rs2133402, rs3809865 et rs283393), semblent également être associés à la rémission des symptômes, et les résultats ont pu être répliqués, faisant de CHL1 (rs2133402) un des principaux candidats jusqu'à présent. (25)

Bien que les études du GSRD aient mis en lumière certains gènes pouvant potentiellement avoir un rôle dans la dépression, des études plus approfondies doivent encore être réalisées pour déterminer l'implication du génome dans la dépression, le risque suicidaire et l'efficacité des traitements antidépresseurs (25).

Malgré les facteurs cliniques ou génétiques mis en évidence par le GSRD, la détection des patients à haut risque de développer une forme résistante de dépression n'est pas encore possible. En effet, la valeur pronostique de marqueurs génétiques ou de facteurs cliniques isolés sur l'étiologie complexe d'une pathologie multifactorielle telle que la dépression est faible. Certaines revues ont alors suggéré que seule une combinaison de plusieurs facteurs était susceptible de prédire avec succès la réponse ou la résistance au traitement antidépresseur (25).

À l'aide d'un algorithme, le GSRD a donc essayé de combiner les différents facteurs socio-démographiques, cliniques et génétiques, et il semblerait que la combinaison de deux polymorphismes dans le gène BDNF (GG de rs6265), le gène PPP3CC (GG de rs7430) et un dans le gène HTR2A (*5-Hydroxytryptamine Receptor 2A*) (TT de rs6313), ainsi que l'absence de mélancolie, soit significativement plus fréquente chez les patients répondant au traitement antidépresseur. Ainsi 62% des patients présentant cette combinaison allélique avec une absence de mélancolie ont montré une amélioration de leur score sur l'échelle de Hamilton contre environ 34% chez ceux ne présentant pas ce profil (25).

Il semble donc important que la recherche des facteurs pouvant influencer l'efficacité des traitements antidépresseurs continue afin d'améliorer la prise en charge des patients et ainsi leurs chances de rémission.

III. LA KÉTAMINE ET NOUVEAUX TRAITEMENTS D’ACTION RAPIDE :

1. Découverte de l’effet antidépresseur de la kétamine

La kétamine, dérivée de la phencyclidine (PCP), est une molécule utilisée comme anesthésique depuis les années 1960. Elle entraîne une anesthésie dite dissociative permettant une perte de conscience totale et une analgésie puissante tout en ayant peu d’effets dépresseurs sur les plans respiratoire et cardiovasculaire et en maintenant le tonus musculaire ainsi que certains réflexes. Elle est également utilisée comme analgésique dans certains types de douleurs, notamment l’hyperalgésie induite par les opioïdes au long cours, mais aussi dans les douleurs post-opératoires et chroniques (26,27).

La kétamine est également connue pour ses effets psycho-mimétiques et dissociatifs, ce qui peut conduire à un usage détourné et elle peut alors être utilisée à des fins récréatives (28).

Plusieurs études ont rapporté l’effet antidépresseur de la kétamine en post-opératoire d’interventions chirurgicales utilisant la kétamine comme anesthésique. Et, depuis les années 2000, des articles décrivent ses propriétés antidépressives à faible posologie (26). En effet, le premier essai clinique suggérant les effets antidépresseurs de la kétamine a été réalisé par l’équipe de Berman. D’après les résultats de cette étude, une administration intraveineuse de 0,5 mg/kg de kétamine induirait un effet antidépresseur rapide et persistant chez les patients dépressifs, en comparaison avec un placebo. Ces résultats ont pu être répliqués par l’équipe de Zarate, dans un essai clinique randomisé en double aveugle versus placebo chez des patients souffrant de dépression résistante aux traitements. Cette étude a notamment démontré que les effets antidépresseurs de la kétamine surviennent 2h après l’administration et durent en moyenne 7 jours chez des patients n’ayant pas répondu à au moins deux traitements antidépresseurs.

Plusieurs études ont depuis répliqué ces résultats et confirmé l’effet antidépresseur rapide de la kétamine chez les patients souffrant de dépression résistante (29).

2. Synapse glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Au niveau de la majorité des synapses excitatrices, il est libéré dans la fente synaptique par le neurone pré-synaptique et se lie à ses récepteurs présents sur le neurone post-synaptique, permettant ainsi la dépolarisation et donc l'activation du neurone post-synaptique.

Le glutamate constitue le neurotransmetteur des cellules pyramidales qui sont la source des voies efférentes du cortex. Il est retrouvé dans les grandes voies neuronales cortico-sous-corticales, et notamment au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe (*figure n°8*) (30,31). Le cortex préfrontal est impliqué dans la régulation des émotions et de l'humeur et l'hippocampe fait partie du système limbique et joue un rôle fondamental dans l'apprentissage, la mémoire et le comportement émotionnel mais aussi dans l'anxiété. Un stress à long terme tel que la dépression induit une diminution du nombre et de la taille des dendrites du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Cette diminution du volume et des connexions chez les dépressifs est d'ailleurs visible sur imagerie et cette atrophie pourrait être inversée par les traitements antidépresseurs (32).

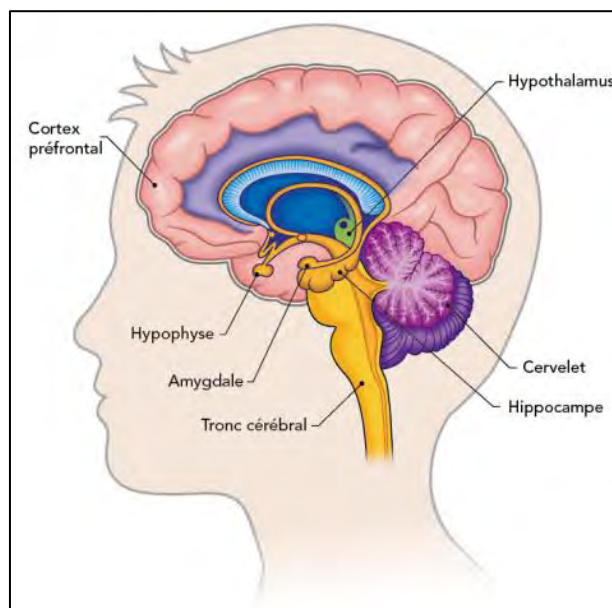


Figure n°8 : Les structures du cerveau (33)

Les récepteurs au glutamate appartiennent à deux grandes classes : les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) couplés à des protéines G, et les récepteurs ionotropiques du glutamate (iGluR) possédant un canal ionique perméable aux cations. Il existe trois classe d'iGluR : les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique), NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et kaïnate (*figure n°9*). Les récepteurs AMPA et NMDA sont les principaux récepteurs post-synaptiques et ce sont également les récepteurs d'intérêt dans le cas de la kétamine (34).

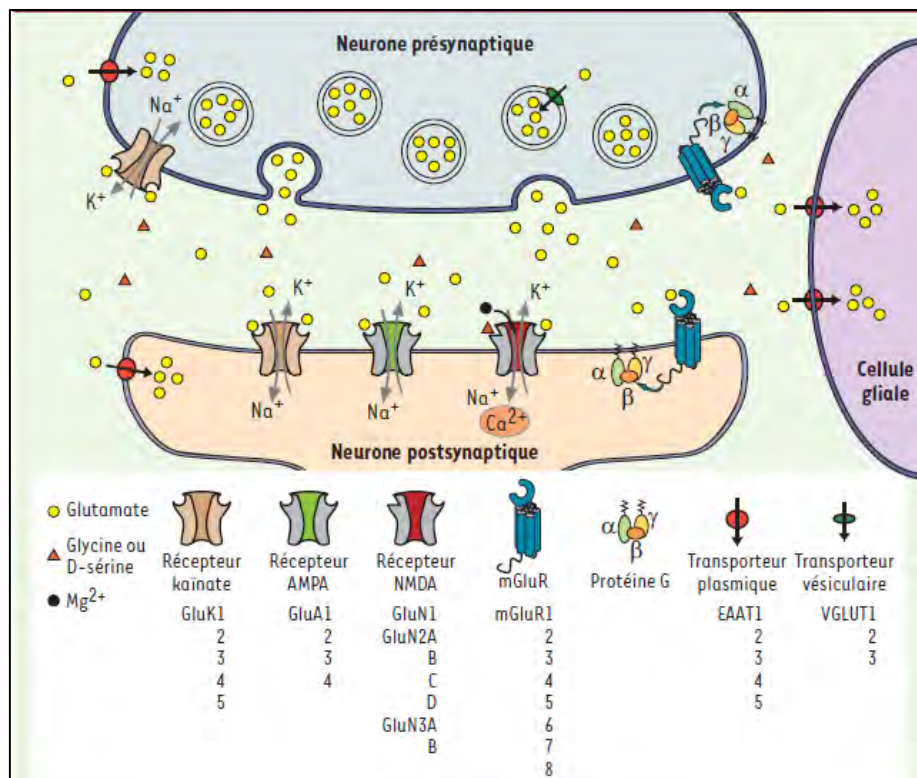


Figure n°9 : Synapse glutamatergique (34)

Les récepteurs AMPA sont responsables de la transmission rapide d'une excitation alors que les récepteurs NMDA permettent une transmission plus lente.

En l'absence de dépolarisation, le récepteur NMDA est inactivé. En effet, un ion magnésium Mg^{2+} est fixé au niveau du canal, le bloquant et empêchant tout flux ionique. Lors d'une dépolarisation, induite notamment par l'activation des récepteurs AMPA par le glutamate, le potentiel membranaire devient positif et le magnésium se dissocie alors du canal (*figures n°10 et 11*). Lorsque le blocage du canal par le magnésium est levé, le récepteur NMDA peut alors être activé. Pour cela, il faut que le glutamate soit encore lié au récepteur NMDA. L'activation du récepteur NMDA va permettre un influx de calcium dans le neurone post-synaptique (34). Pour que cela puisse se produire, une dissociation lente du glutamate est donc nécessaire, c'est pour cela que les récepteurs NMDA ont une très forte affinité pour le glutamate, presque cent fois supérieure à celle des récepteurs AMPA (34). Lors de la dépolarisation du neurone post-synaptique qui survient suite à l'activation des récepteurs AMPA, les récepteurs VDCC (canaux calciques voltage-dépendant) sont également activés, permettant ainsi un influx de calcium supplémentaire dans le neurone post-synaptique.

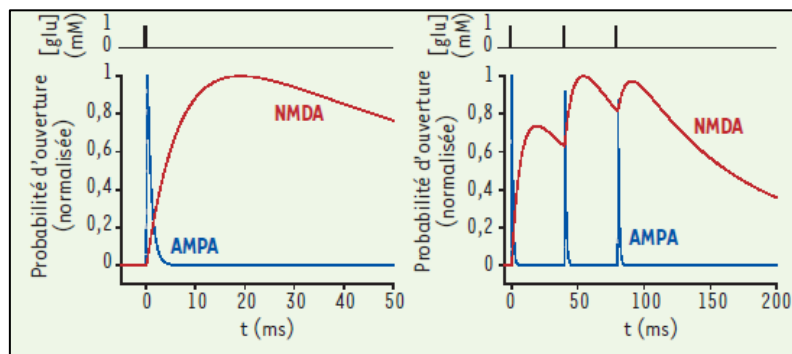


Figure n°10 : Activation des récepteurs NMDA précédée par l'activation des récepteurs AMPA (34)

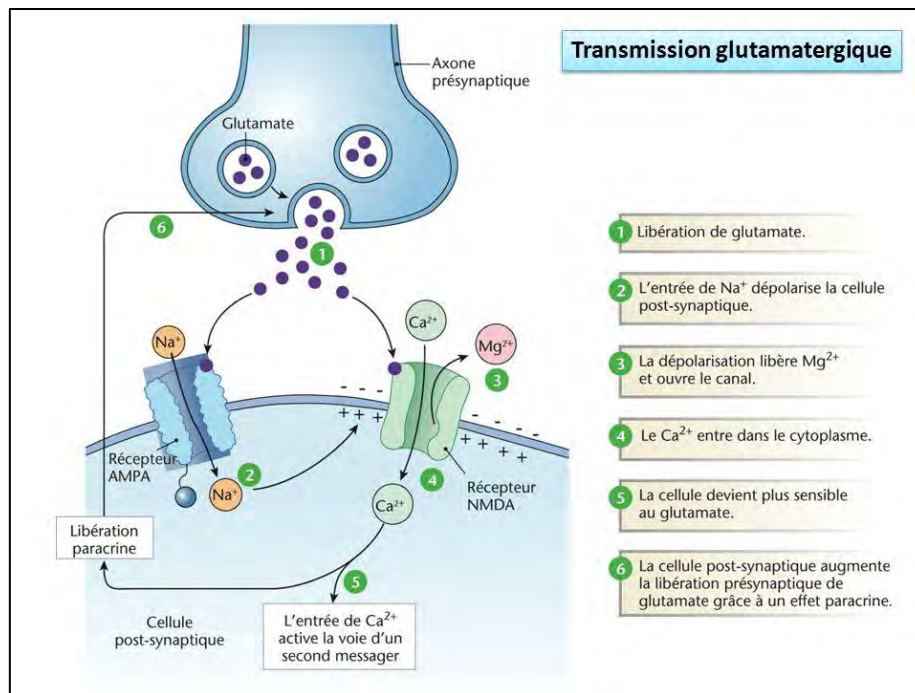


Figure n°11 : Transmission glutamatergique et activation des récepteurs NMDA (35)

Par ailleurs, pour être activés, les récepteurs NMDA (*figure n°12*) doivent lier simultanément deux co-agonistes qui sont le glutamate et la glycine ou la D-sérine (selon la localisation du récepteur). Des variations de la concentration en glycine ou D-sérine pourraient donc potentiellement moduler les réponses NMDA (34).

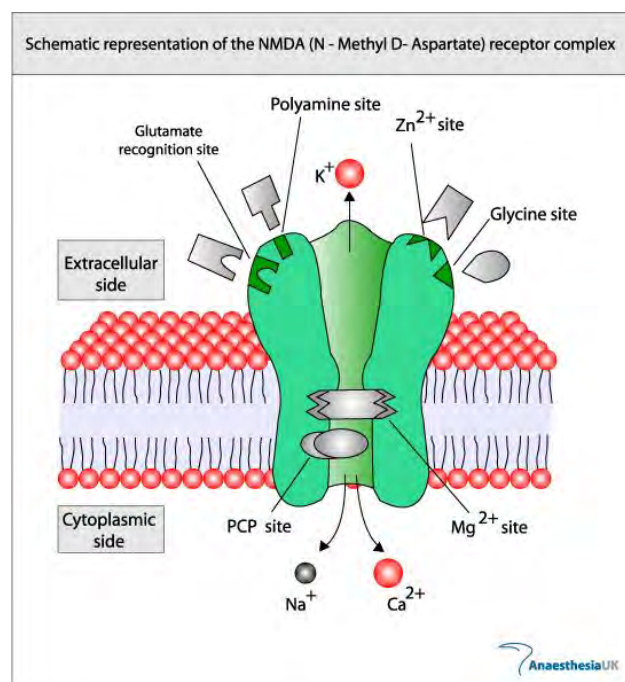


Figure n°12 : Récepteur NMDA (36)

Dans le cortex préfrontal, environ 70 à 80% des neurones sont des neurones pyramidaux excitateurs et les 20 à 30% restants sont des interneurons inhibiteurs. Les récepteurs NMDA sont présents au niveau des neurones post-synaptiques excitateurs mais également au niveau des interneurons inhibiteurs GABAergiques (32). Lorsque ces interneurons inhibiteurs sont activés, ils exercent une fonction inhibitrice régulant négativement l'activation des neurones glutamatergiques, diminuant ainsi la libération de glutamate dans la fente synaptique.

Lors d'une exposition prolongée au glutamate, les récepteurs AMPA subissent une désensibilisation rapide, contrairement aux récepteurs NMDA. L'activation excessive des récepteurs NMDA provoquerait alors une entrée massive de calcium dans le neurone, entraînant un phénomène de neurotoxicité pouvant aboutir à sa mort par apoptose (34).

Un stress clinique et biologique chronique, tel que la dépression, entrainerait une augmentation des taux extracellulaires de glutamate ce qui provoquerait une activation excessive des récepteurs NMDA par rapport à celle des récepteurs AMPA. Cette baisse du rapport AMPA/NMDA est associée à une baisse de l'expression de BDNF (brain-derived neurotrophic factor) et de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin). Des taux abaissés de BDNF et de mTOR ont d'ailleurs été mis en évidence chez les personnes souffrant de dépression (28). Le BDNF est un facteur neurotrophique nécessaire pour la survie neuronale et a également des effets sur la plasticité et la transmission synaptique. Il possède des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs à long terme. Il permet de protéger les neurones ainsi que l'accroissement des connexions synaptiques (37). La protéine mTOR favorise la croissance, la prolifération ainsi que la survie cellulaire (38). Ainsi, cette baisse d'expression entrainerait une atrophie neuronale qui ferait partie de la physiopathologie de la dépression (28). En outre, une réduction du volume de l'hippocampe ainsi que d'autres structures corticales a été observée chez les personnes souffrant de dépression (37).

D'après certains articles (39,40), les récepteurs NMDA seraient présents au niveau de la fente synaptique mais également en extra-synaptique. Lorsque les quantités de glutamate dans la fente synaptique seraient très élevées, le glutamate « déborderait » et se fixerait aux récepteurs NMDA extra-synaptiques.

Alors que l'activation des récepteurs NMDA synaptiques stimulerait la libération de BDNF et le flux de calcium synaptique transmettrait des signaux de survie cellulaire, l'activation des récepteurs NMDA extra-synaptiques aurait la fonction inverse et inhiberait la libération de BDNF et le flux de calcium extra-synaptique transmettrait des signaux de mort cellulaire. Ce pourrait donc être l'activation des récepteurs NMDA extra-synaptiques qui serait à l'origine de la neurotoxicité (*figure n°13*).

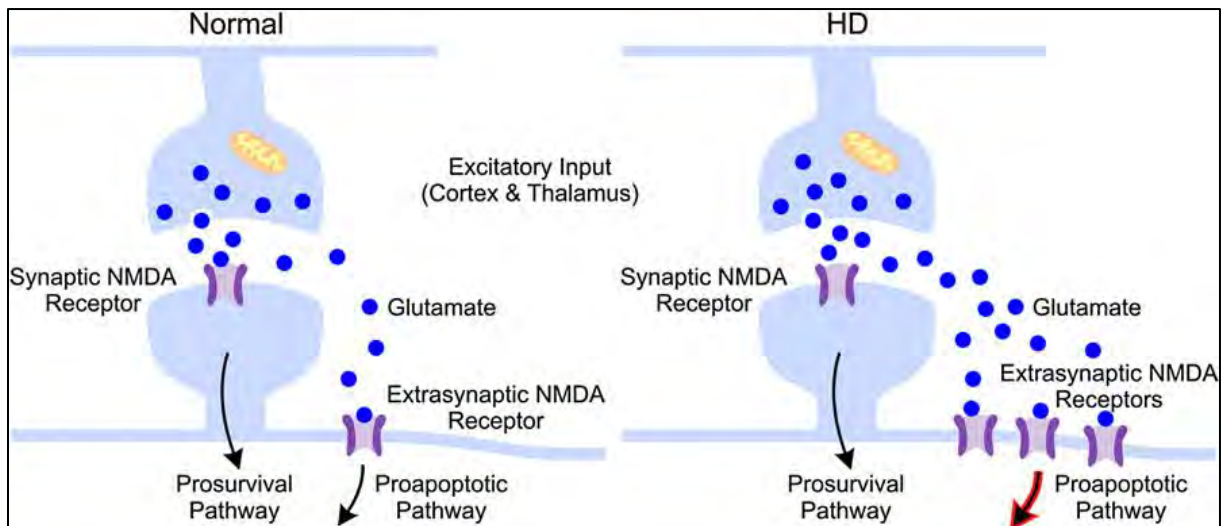


Figure n°13 : Récepteurs NMDA synaptiques et extra-synaptiques en conditions normales ou lors de la maladie de Huntington (HD), comparable à la dépression de par l'augmentation de glutamate extracellulaire (41)

Le cortisol (hormone du stress), sécrété en excès lors d'un stress chronique, inhiberait la production de BDNF et favoriserait l'excitotoxicité et donc l'atrophie neuronale provoquée par le glutamate (42).

Les cellules gliales sont des cellules qui entourent les neurones dans le système nerveux. Il y en a de deux types : la macroglie (comprenant les astrocytes et oligodendrocytes) et la microglie (composée de macrophages). Elles jouent un rôle important dans la régulation de la signalisation glutamatergique. Elles assurent la recapture du glutamate dans la fente synaptique grâce à des transporteurs EAAT (Excitatory Amino Acid Transporter) (*figure n°9*), elles synthétisent et libèrent la D-sérine qui est un co-agoniste des récepteurs NMDA, et synthétisent et relarguent des facteurs neurotrophiques. Une perte de cellules gliales aurait été constatée au niveau du cortex préfrontal des personnes souffrant de troubles de l'humeur. Les cellules gliales pourraient par conséquent jouer un rôle dans la dépression.

Une des hypothèses concernant l'augmentation du glutamate extracellulaire dans la dépression concernerait d'ailleurs les cellules gliales. En effet, elles ne procéderaient plus à la recapture du glutamate dans la fente synaptique ce qui conduirait à une activation accrue des récepteurs NMDA synaptiques mais également extra-synaptiques (39).

3. Mécanisme d'action de la kétamine dans la dépression

Le mécanisme d'action de la kétamine en tant qu'antidépresseur rapide n'est pas entièrement élucidé mais il a été démontré que la kétamine augmente la libération de BDNF et de mTOR ce qui aboutit à la synthèse et la maturation de nouvelles synapses neuronales et permettrait de corriger l'atrophie neuronale présente dans la dépression (34,43). En effet, l'effet antidépresseur de la kétamine est inhibé par un prétraitement par rapamycine inhibant mTOR. L'activation de la voie mTOR dans le cortex préfrontal serait donc nécessaire pour l'activité antidépressive rapide de la kétamine (27).

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. Sa demi vie est de 3h, elle est donc plutôt courte. Or, l'effet antidépresseur de la kétamine est constaté pendant plusieurs jours (jusqu'à environ 7 jours en moyenne) après une seule administration. Cela implique que les effets ne sont pas dus au maintien de l'inhibition de NMDA mais bien à des cascades de signalisation intracellulaires et à une plasticité synaptique (27,44).

L'augmentation de BDNF a également été observée lors d'un traitement chronique par antidépresseurs classiques. En effet, un traitement chronique aux ISRS ou IRSNA, produirait une activation soutenue du système AMPc (adénosine monophosphate cyclique), de la PKA (protéine kinase A) et de l'expression et de la phosphorylation de CREB (cyclic AMP response element binding protein). L'activation de la voie AMPc et de la protéine CREB entrainerait une augmentation de l'expression des gènes, notamment du BDNF et son récepteur TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) (45). Cela pourrait expliquer le délai d'action long des antidépresseurs classiques, dont les effets sur la neuroplasticité surviendraient plus tardivement. L'augmentation rapide du BDNF observée avec la kétamine pourrait donc permettre une action antidépressive rapide.

Une des hypothèses de ce mécanisme est que la kétamine, en bloquant les récepteurs NMDA, inhibe la protéine kinase eEF2K (Eukaryotic Translation Elongation Factor 2 Kinase), aussi connue sous le nom de CaMKIII (calcium/calmodulin-dependent protein kinase III). La kinase eEF2K est responsable de la phosphorylation du facteur d'élongation de la traduction eEF2 (Eukaryotic Translation Elongation Factor 2), qui sous sa forme phosphorylée, est inactivé. L'inactivation de eEF2 entraîne l'inhibition de la traduction des protéines à l'étape d'élongation. En inhibant la kinase eEF2K, l'inhibition de la traduction des protéines est donc levée (*figure n°14*). La synthèse des protéines telles que BDNF est donc augmentée notamment au niveau de l'hippocampe (46,47). Le BDNF se lie alors à son récepteur TrkB (récepteur à activité tyrosine kinase de haute affinité) entraînant l'activation de la protéine kinase mTOR (*figure n°15*) (48). L'activation de BDNF et de mTOR aboutissant à la synthèse et la maturation de nouvelles synapses neuronales (34,43).

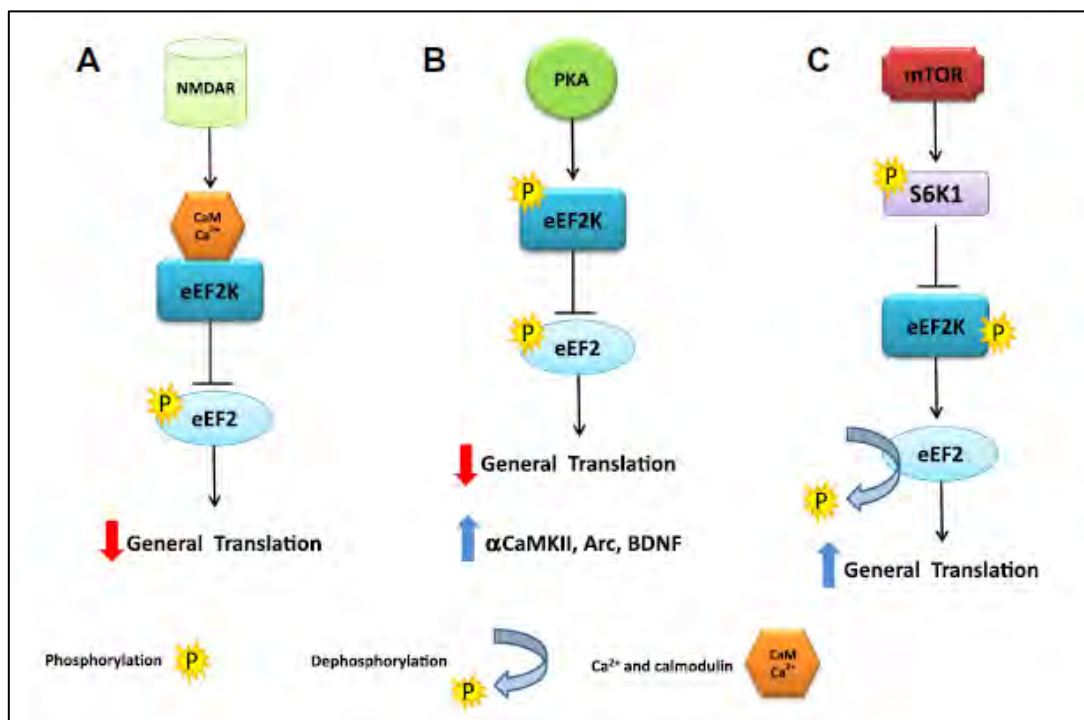


Figure n°14 : Activation de la kinase eEF2K par les récepteurs NMDA ce qui conduit à l'inhibition du facteur d'élongation eEF2 et à l'inhibition de la traduction des protéines (47)

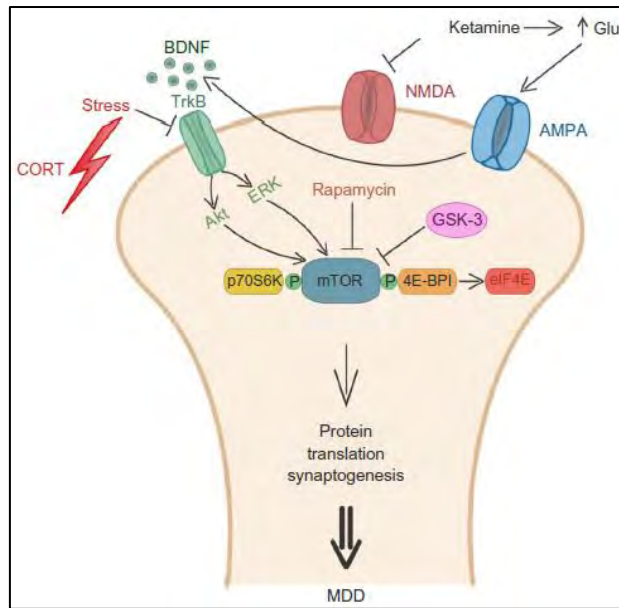


Figure n°15 : Liaison de BDNF sur TrkB conduisant à l'activation de mTOR (49)

Il a également été démontré que l'action de la kétamine était dépendante des récepteurs AMPA. En effet, la présence d'un antagoniste des récepteurs AMPA supprimerait l'effet antidépresseur de la kétamine (27). De plus, la kétamine permettrait une augmentation de la réponse des récepteurs AMPA en augmentant la phosphorylation de la sous-unité GluA1 des récepteurs AMPA (au niveau de la sérine 818 par la protéine kinase C) (50) ce qui aurait pour effet d'augmenter leur présence au niveau de la synapse (51). Or, l'activation des récepteurs AMPA entraîne une augmentation du BDNF, possiblement dû à l'activation des VDCC qui permettent l'entrée de calcium dans le neurone (*figure n°16*).

Une autre hypothèse reposerait sur les interneurons GABAergiques. En effet, comme dit précédemment, les récepteurs NMDA sont également présents sur les interneurons inhibiteurs GABAergiques. Un antagoniste des récepteurs NMDA tel que la kétamine entrainerait donc une inactivation des neurones GABAergiques ayant pour conséquence une levée de l'inhibition sur les neurones glutamatergiques et donc une libération accrue de glutamate qui pourrait alors se fixer sur les récepteurs AMPA post-synaptiques (*figure n°16*) (52). Cette libération accrue de glutamate dans la fente synaptique au niveau du cortex préfrontal serait à l'origine de l'effet antidépresseur rapide. Mais elle pourrait par ailleurs être aussi à l'origine des principaux effets indésirables de la kétamine qui sont les effets dissociatifs et psychotomimétiques (39).

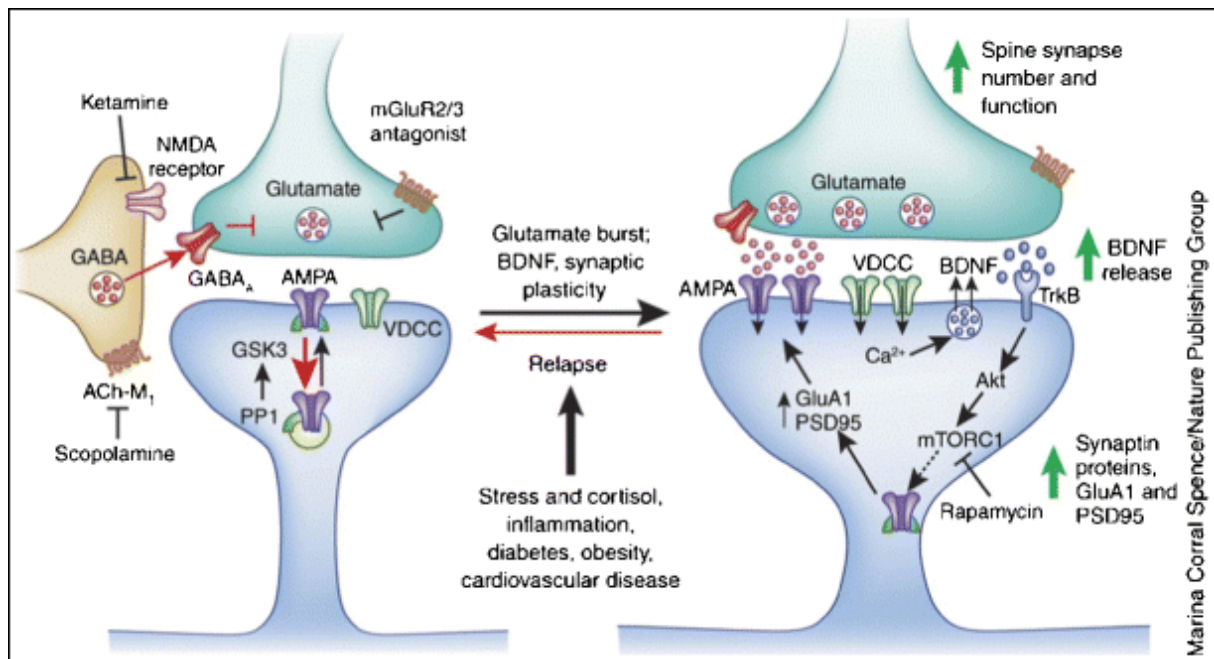


Figure n°16 : Liaison de la Kétamine sur les récepteur NMDA des interneurons inhibiteurs Gabaergiques (53)

La kétamine pourrait également exercer son action antagoniste sur les récepteurs NMDA extra-synaptiques qui pourraient être responsables de la dépression lorsqu'ils sont activés par le glutamate extracellulaire étant donné que, comme mentionné précédemment, leur activation entraînerait des signaux de mort cellulaire (39).

D'autres hypothèses moins répandues concernant le mécanisme d'action de la kétamine existent, comme par exemple l'hypothèse neuro-inflammatoire. En effet, chez les patients déprimés, une augmentation de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1, interleukine-6, TNF alpha) et une augmentation des monocytes sanguins sont retrouvées. Il y aurait un équilibre entre deux voies de synthèse à partir du tryptophane : une voie conduisant à la synthèse de sérotonine et une voie conduisant à la synthèse d'acide quinolinique et d'acide kynurénique qui sont des modulateurs glutamatergiques (*figure n°17*). La seconde voie serait activée par les cytokines pro-inflammatoires dans les situations de stress par stimulation de l'enzyme IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase). Le déséquilibre en faveur de la seconde voie induit une diminution de la sérotonine ainsi qu'une activation excessive des récepteurs NMDA par l'acide quinolinique conduisant à une excitotoxicité. De fait, on trouverait des taux augmentés d'acide quinolinique dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) des patients suicidaires (27).

En outre, la dépression est une comorbidité fréquente de certaines maladies inflammatoires chroniques (54). La kétamine pourrait alors venir bloquer l'effet de l'acide quinolinique sur les récepteurs NMDA.

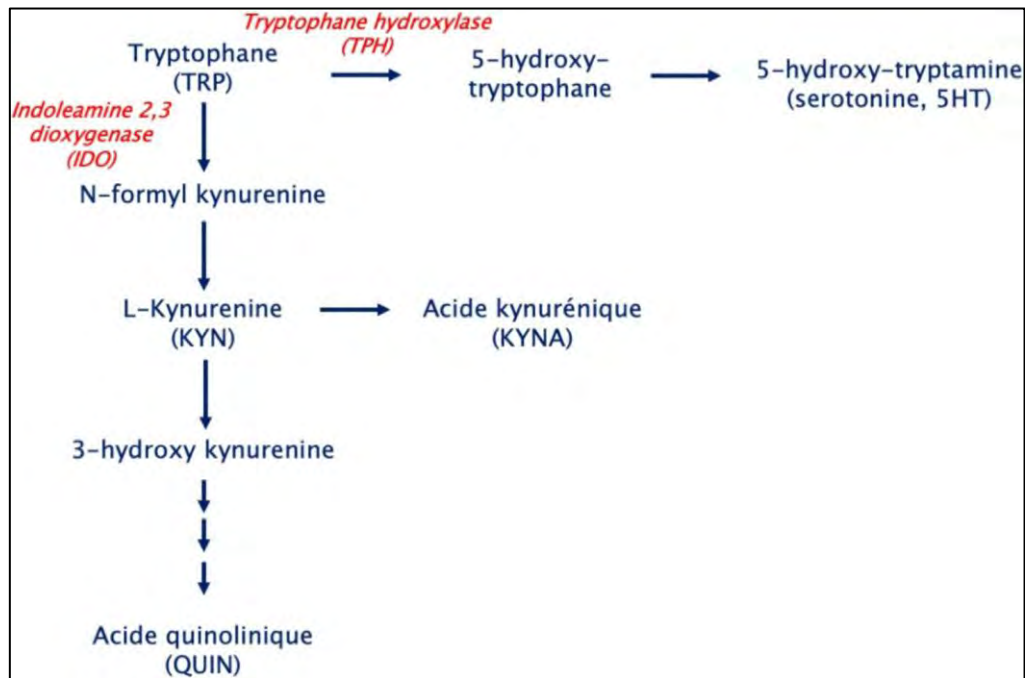


Figure n°17 : Voie de synthèse de l'acide quinolinique et de l'acide kynurénique à partir du tryptophane (55)

Il existe également une hypothèse antalgique selon laquelle la stimulation répétée des fibres nerveuses nociceptives de type C dans les douleurs chroniques conduirait à la libération de grandes concentrations de glutamate, entraînant l'activation des récepteurs NMDA et donc une excitabilité neuronale qui augmenterait la perception de la douleur et conduirait à un phénomène d'hyperalgie qui serait bloqué par l'effet antagoniste NMDA de la kétamine. Il y aurait un lien important entre douleur physique et douleur psychique. En effet, des symptômes de douleurs physiques sont souvent associés à la dépression et des symptômes dépressifs sont souvent associés aux douleurs chroniques. La kétamine pourrait donc avoir un effet antalgique sur les douleurs psychiques en plus des douleurs physiques, ce qui participerait à ses propriétés antidépressives (27).

4. Association entre effets psychoactifs et effets antidépresseurs

Une hypothèse serait que les effets psychoactifs et plus précisément dissociatifs de la kétamine seraient associés à l'effet antidépresseur. L'augmentation de glutamate extracellulaire au niveau préfrontal qui survient lors de l'administration de kétamine pourrait contribuer à ses effets dissociatifs. Selon une méta-analyse essayant de déterminer, d'après la littérature, si les effets psychoactifs sont associés à l'effet antidépresseur de la kétamine, les résultats ne seraient pas concluant. En effet, sur les 17 études cherchant une association entre les effets psychoactifs et les effets antidépresseurs de la kétamine uniquement 20% des résultats étaient significatifs. Des recherches supplémentaires devraient donc être réalisées afin de démontrer une éventuelle corrélation entre les effets psychoactifs de la kétamine et ses effets antidépresseurs (56).

Un regain d'intérêt a néanmoins été porté aux molécules hallucinogènes ou psychédéliques ciblant la signalisation sérotoninergique suite à la découverte des effets antidépresseurs de la kétamine. C'est le cas de la psilocybine, du LSD (acide lysergique diéthylamide) et de la diméthyltryptamine (DMT) composant l'ayahuasca, molécules découvertes dans les années 1950-1960 mais dont l'utilisation médicale a été interdite en 1970 (11,57).

La psilocybine est une molécule retrouvée dans certains champignons dits hallucinogènes et elle aurait également des effets antidépresseurs rapides et prolongés. La psilocybine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques et entraîne majoritairement des effets hallucinogènes (hallucinations visuelles et auditives) contrairement à la kétamine qui entraîne des effets surtout dissociatifs. Une corrélation aurait été retrouvée entre l'intensité des symptômes hallucinatoires et l'efficacité antidépressive (11). En 2018, la FDA (Food and Drug Administration) accorde le statut de « breakthrough therapy » (« thérapie de pointe ») à la thérapie assistée par psilocybine pour la dépression résistante (11,57). Il s'agit d'une psychothérapie réalisée dans un lieu calme et confortable, sous psychédélique. Cela permettrait au patient de lâcher prise, de changer de perspective et pourrait lui permettre d'instaurer des schémas de pensée et des comportements plus optimistes et flexibles (58). Les données sont toutefois préliminaires et les essais cliniques sont majoritairement des essais ouverts. D'autres essais cliniques randomisés contre placebo sont donc nécessaires afin d'obtenir des résultats plus significatifs (11,57).

5. Stéréochimie de la kétamine

La kétamine (2-(O-chlorophenyl)-2-méthylamino cyclohexanone) ou (R,S)-kétamine (*figure n°18*) est le mélange racémique de deux énantiomères : la (R)-kétamine (ou arkétamine) et la (S)-kétamine (ou eskétamine). La (S)-kétamine serait un anesthésique et un antalgique plus puissant que le mélange racémique et que la (R)-kétamine mais produirait plus d'effets indésirables (29).

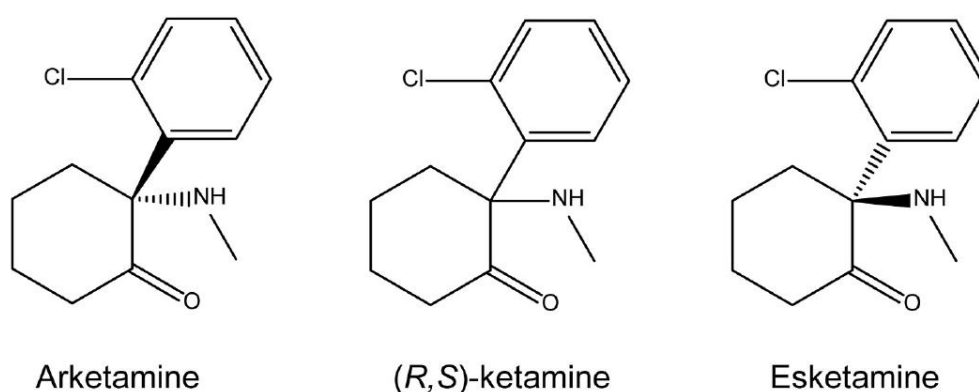


Figure n°18 : Structure chimique de la kétamine, de l'arkétamine et de l'eskétamine (59)

La kétamine (KET) est métabolisée dans le foie par les isoenzymes CYP2B6 et CYP3A4 du cytochrome P450 en norkétamine (norKET) majoritairement. La norkétamine est ensuite métabolisée en hydroxynorkétamines (HNKs) et déhydronorkétamine (DHNK) (*figure n°19*). La (2R,6R;2S,6S)-HNK est le principal métabolite (29).

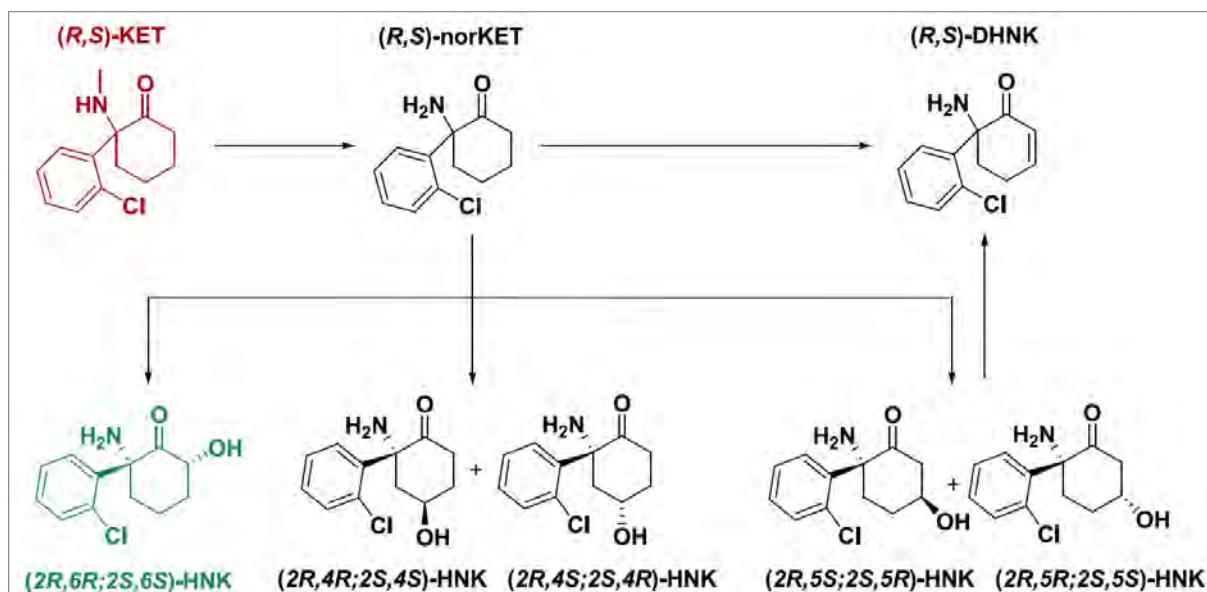


Figure n°19 : Métabolisation de la kétamine (29)

La (S)-kétamine ou eskétamine est mieux absorbée que la (R)-kétamine ou que la (R,S)-kétamine conduisant à une concentration plasmatique plus élevée ce qui permettrait d'utiliser des doses plus faibles de (S)-kétamine (29).

La kétamine agit comme un antagoniste non compétitif et non sélectif des récepteurs NMDA au glutamate (28). Elle interagit également avec d'autres récepteurs tels que les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, opioïdes et les récepteurs sigma mais avec une affinité inférieure à celle des récepteurs NMDA (29). La liaison de la kétamine sur le récepteur NMDA se fait au niveau du site allostérique de la phencyclidine (PCP) qui se situe au niveau du canal, bloquant ainsi le récepteur NMDA. La (S)-kétamine a une affinité pour le récepteur NMDA plus de quatre fois supérieure à celle de la (R)-kétamine.

La (S)-kétamine possédant une affinité plus forte pour le récepteur NMDA ainsi qu'une action antalgique et anesthésique plus puissante que la (R)-kétamine ou que le mélange racémique, c'est donc cet énantiomère qui a été choisi par le laboratoire Janssen pour être développé comme médicament contre la dépression.

6. Le Spravato®

Depuis 2019, l'eskétamine est commercialisée en France sous le nom de Spravato®. Il s'agit d'un dispositif pour pulvérisation nasale qui est indiqué, en association avec un ISRS ou un IRSN, 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 (60,61).

Le Spravato®, coadministré avec un antidépresseur oral, est également indiqué chez les adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant une urgence psychiatrique selon l'évaluation clinique (risque suicidaire élevé) (61).

a. Essais cliniques

L'efficacité du Spravato® a été évaluée dans trois études de Phase 3 à court terme (4 semaines) randomisées, en double aveugle, contrôlées versus traitement actif, chez des patients présentant une dépression résistante (61). Ces trois études, financées par le laboratoire Janssen, sont les études TRANSFORM-1 (62), TRANSFORM-2 (63) et TRANSFORM-3 (64). Les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 ont été conduites chez des patients âgés de 18 à 64 ans et l'étude TRANSFORM-3 chez des patients âgés de 65 ans et plus. Dans les trois études les patients ont débuté un nouvel antidépresseur par voie orale à prendre quotidiennement en plus d'une administration en pulvérisation nasale de Spravato® ou de placebo 2 fois par semaine, correspondant à la phase d'induction. Le critère d'efficacité principal était la modification du score MADRS entre l'inclusion et le 28^{ème} jour de l'étude.

L'étude TRANSFORM-1 comparait l'efficacité de doses fixes d'eskétamine (56mg ou 84mg) à un spray placebo.

Il a été observé une amélioration de score MADRS cliniquement significative en faveur du Spravato® puisque la moyenne des moindres carrés a diminué de 18,8 points entre J0 et J28 pour le groupe recevant de l'eskétamine à 84mg, de 19 points pour le groupe recevant l'eskétamine à 56mg et de 14,8 points pour le groupe placebo (*figure n°20*).

Cependant, cette amélioration du score MADRS du groupe traité par l'eskétamine à 84mg n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe placebo puisque la p value était de 0,088 ce qui est supérieur à 0,05 (62).

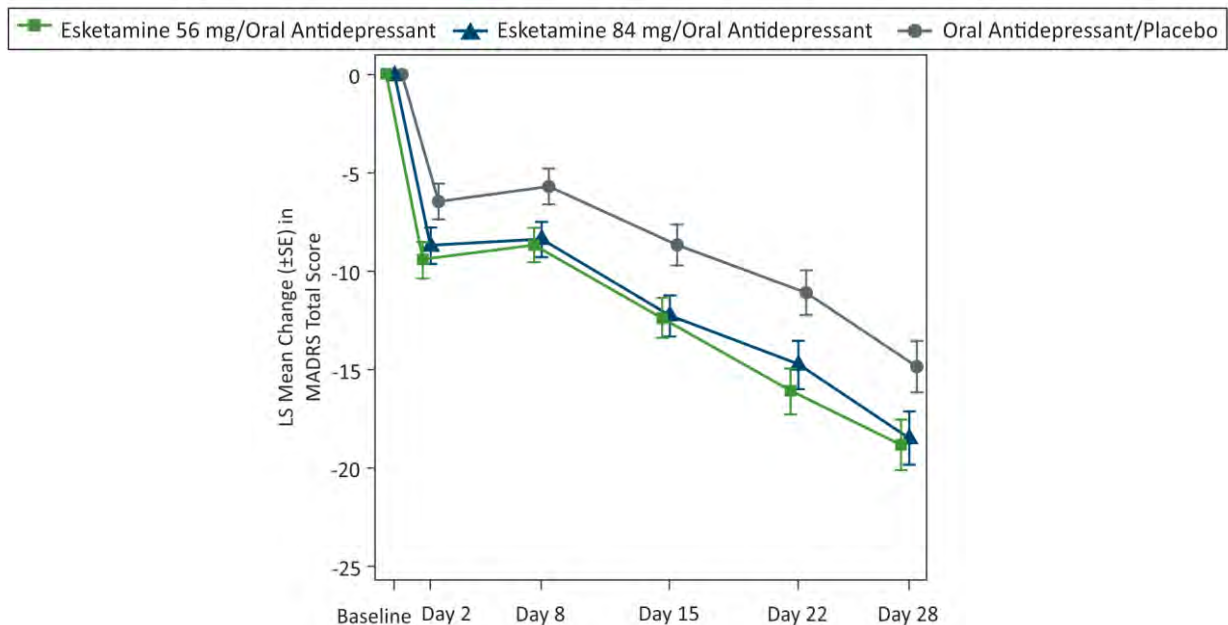


Figure n°20 : Évolution du score MADRS au cours du temps chez les patients traités par eskétamine (56 mg et 84mg)/antidépresseur par voir orale et placebo/antidépresseur par voie orale (62)

L'étude TRANSFORM-2 comparait l'efficacité de doses flexibles d'eskétamine (56mg ou 84mg variable en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient) à un spray placebo. Dans cette étude, une amélioration du score MADRS cliniquement et statistiquement significative a été mise en évidence avec une amélioration du score MADRS (moyenne des moindres carrés) au 28ème jour de traitement de 21,4 points chez les patients traités par eskétamine (à 56mg ou 84mg puisque l'effet dose n'était pas recherché dans cette étude) et de 17 points chez les patients traités par placebo (*figure n°21*) avec une p value de 0,02 (63).

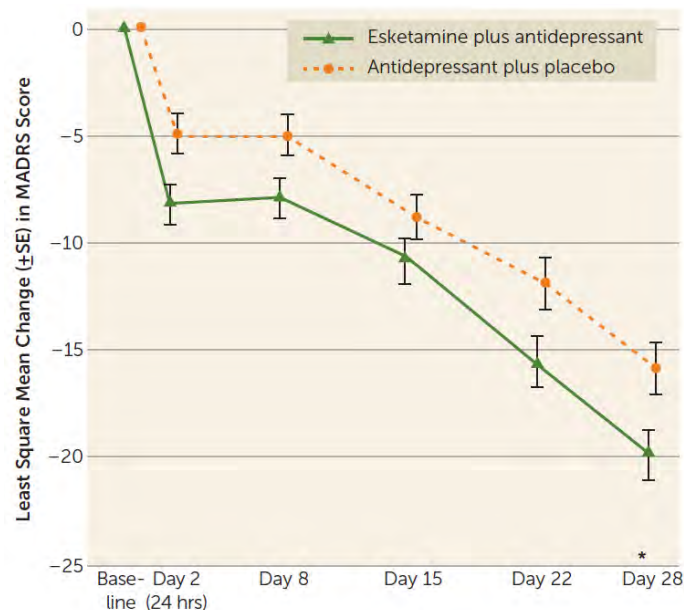


Figure n°21 : Evolution du score MADRS au cours du temps chez les patients traités par eskétamine/antidépresseur par voie orale et placebo/antidépresseur par voie orale (63).

L'étude TRANSFORM-3 comparait l'efficacité de doses flexibles d'eskétamine (28mg, 56mg ou 84mg) chez des patients âgés de plus de 65 ans par rapport à un placebo. Une amélioration du score MADRS a été constatée au 28^{ème} jour de traitement avec une diminution de 10 points (moyenne des moindres carrés) pour le groupe traité par Spravato® et de 6,3 points pour le groupe traité par placebo (figure n°22). Cependant la p value était de 0,059 donc ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. L'analyse des sous-groupes montre une efficacité limitée de l'eskétamine chez les patients âgés de plus de 75 ans (figure n°23) (64).

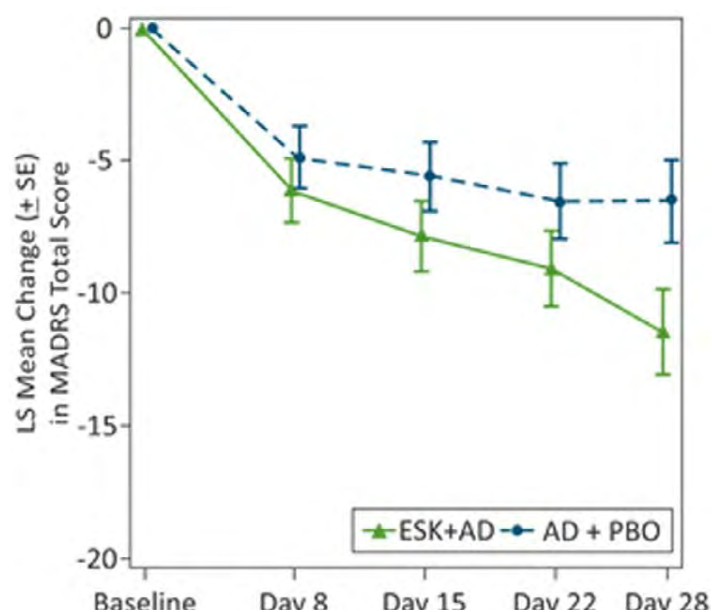


Figure n°22 : Evolution du score MADRS chez les patients âgés de 65 à 74 ans traités soit par eskétamine/antidépresseur par voie orale soit par placebo/antidépresseur par voie orale au cours du temps (64)

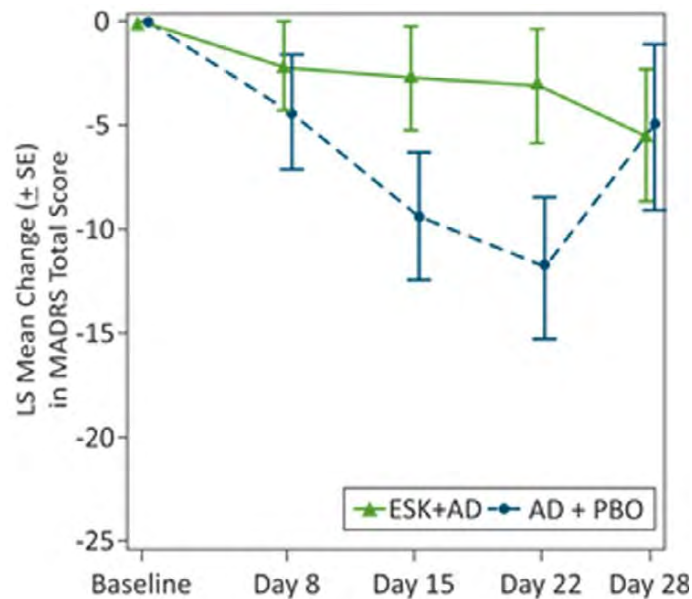


Figure n°23 : Évolution du score MADRS chez les patients âgés de 75 ans et plus traités soit par eskétamine/antidépresseur soit par placebo/antidépresseur au cours du temps (64).

Sur les 3 essais cliniques il n'y a donc que l'étude TRANSFORM-2 qui obtient un résultat statistiquement significatif quant à l'amélioration du score MADRS chez des patients présentant une dépression résistante et traités par Spravato®.

b. Limites à son utilisation

Le Spravato® est un médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (61). En effet, la prescription est réservée aux psychiatres et il est soumis à la réglementation des médicaments stupéfiants. De plus, Spravato® est réservé à l'usage hospitalier (9).

Cela est dû au fait que l'administration de Spravato® nécessite une surveillance particulière. Ainsi, une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato® et une période d'observation post-administration (61).

Avant l'administration, la pression artérielle doit être mesurée. Spravato® ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave (patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme, des antécédents d'hémorragie intracérébrale ou en cas d'évènement cardiovasculaire survenu dans les 6 semaines).

En effet, Spravato® peut entraîner des augmentations transitoires de la pression artérielle systolique et/ou diastolique avec un pic environ 40 minutes après l'administration du médicament et durant environ 1 à 2 heures. La pression artérielle doit donc être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato®.

Chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable (insuffisance pulmonaire, apnée du sommeil avec obésité morbide, bradyarythmie ou tachyarythmie non contrôlée, antécédents d'infarctus du myocarde, cardiopathie valvulaire ou insuffisance cardiaque), Spravato® doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles.

Les effets indésirables les plus fréquents observés suite à l'utilisation du Spravato® sont des vertiges, des céphalées, des symptômes dissociatifs (hallucinations, confusions, distorsions du temps et de l'espace, altérations sensorielles, sensation d'être en dehors de son propre corps), une élévation de la pression artérielle, des nausées et vomissements, une dysgueusie (altération du goût), une hypoesthésie (perte de sensibilité), ainsi qu'une somnolence. Ces effets sont transitoires, c'est pourquoi les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé (61).

La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine, possède des propriétés hallucinogènes et dissociatives à l'origine d'un détournement d'usage à but récréatif. En effet, les premiers cas d'abus en France datent de 1992, ce qui a conduit à son inscription sur la liste des stupéfiants dès 1997 (60). Spravato® contient de l'eskétamine et peut donc faire l'objet d'abus et d'usage détourné bien que le fait que l'administration soit réalisée sous la surveillance directe d'un professionnel de santé en minimise les risques (61).

Néanmoins, les patients ayant des antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance peuvent présenter un risque accru d'abus ou de mésusage de Spravato®. Ce risque doit par conséquent être évalué chez chaque patient avant la prescription d'un traitement par Spravato®. Une dépendance et une tolérance sont possibles lors de l'utilisation prolongée de kétamine.

Chez les personnes dépendantes à la kétamine, des symptômes de sevrage de type état de manque, anxiété, tremblements, sueurs et palpitations ont été rapportés lors de l'arrêt du traitement par kétamine (61).

La découverte des effets antidépresseurs de la kétamine ainsi que de ses cibles pharmacologiques offre de nouvelles perspectives dans le développement de nouveaux antidépresseurs d'action rapide. Mais les effets indésirables et notamment psychotropes limitent quelque peu son utilisation. Ainsi, l'enjeu consiste à identifier d'autres molécules antidépresseurs d'action rapide, efficaces contre les formes résistantes et dépourvues d'effets indésirables psychotropes (65).

c. Place thérapeutique du Spravato® dans le traitement de la dépression

En France, la HAS a donné un avis favorable au remboursement du Spravato® en juillet 2020 uniquement pour la prise en charge d'épisodes dépressifs sévères et résistants chez l'adulte de moins de 65 ans en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT, ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé (66). Le SMR (Service Médical Rendu) du Spravato® dans cette indication a été considéré comme faible.

En décembre 2021, La HAS a donné un avis défavorable au remboursement du Spravato® comme traitement aigu à court terme lors d'une urgence psychiatrique, considérant le SMR comme insuffisant (67).

Bien que la découverte des effets antidépresseurs de la kétamine représente une avancée majeure dans la dépression, aussi bien dans la compréhension de la maladie que dans la recherche de nouveaux traitements, l'utilisation de l'eskétamine intranasale n'apporte pas de différence significative à l'heure actuelle dans la prise en charge de la dépression. En outre, la forme intranasale de kétamine a une biodisponibilité inférieure (17 à 29%) à la forme intraveineuse (100%) ou intramusculaire (93%). Elle est donc potentiellement moins efficace bien qu'elle soit plus facile d'utilisation et qu'il s'agisse d'une forme moins invasive et à moindre risque de dépendance (68).

La recherche de nouveaux traitements antidépresseurs reste donc un enjeu important.

7. Recherche de nouvelles molécules aux propriétés antidépressives rapides

La découverte de l'action antidépressive rapide de la kétamine a apporté une vision nouvelle sur la dépression et a permis de se détacher de la théorie monoaminergique. La recherche de nouvelles molécules aux propriétés antidépressives rapides s'est donc concentrée sur des molécules ciblant la transmission glutamatergique. De nombreuses molécules sont ou ont été étudiées (*figure n°24*) et certaines de ces molécules, agissant à différents endroits de la synapse glutamatergiques, sont présentées ci-après.

Cible d'action	Molécule	Administration	Mécanisme	Phase	Potentiel
Sérotonine Glutamate	Psilocybine	IV ou PO	Agoniste 5HT _{2A}	II	+++
	Kétamine	IV ou IN	Antagoniste non compétitif NMDA-R	III	+++
	Eskétamine	IN	Antagoniste non compétitif NMDA-R	III	+++
	Dextrométhadone (REL-1017)	PO	Antagoniste non compétitif NMDA-R	II	+++
	Lanicémimine (AZD6765)	IV	Antagoniste non compétitif NMDA-R	II	++
	Rapastinel (GLYX-13)	IV	Agoniste fonctionnel partiel du site glycine de NMDAR	III	+
	Basimglurant (RO4917523)	PO	Modulateur allostérique négatif du mGluR ₅	II	-
	Decoglurant (RG-1578/RO4995819),	PO	Modulateur allostérique négatif de mGluR _{2/3}	II	-
	Rislenemdaz (CERC-301/MK-0657),	PO	Antagoniste de la sous-unité NR2B du NMDAR	II	-
	Traxoprodil (CP-101,606),	IV	Antagoniste de la sous-unité NR2B du NMDAR	II	+
	Apimostinel (NRX-1074/AGN-241660)	PO	Antagoniste fonctionnel du site Glycine de NMDA-R	II	+
	Tulrampator (CX-1632/S-47445),	PO	Modulateur allostérique positif d'AMPA-R	II	-
	Nuedexta (AVP-786)	PO	Association de dextrométhorphan et de quinidine. Antagoniste non sélectif de NMDA-R	II	-
	Brexanolone (SAGE-547)	IV	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	III	+++
	Zuranolone (SAGE-217)	PO	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	III	+++
GABA	Ganaxolone	IV ou PO	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	II	++
	3β-methoxy-pregnenolone (MAP4343)	PO	Liaison aux microtubules de type 2 (MAP2)	II	+

Figure n°24 : Différentes molécules à l'étude en tant qu'éventuels antidépresseurs d'action rapide (11)

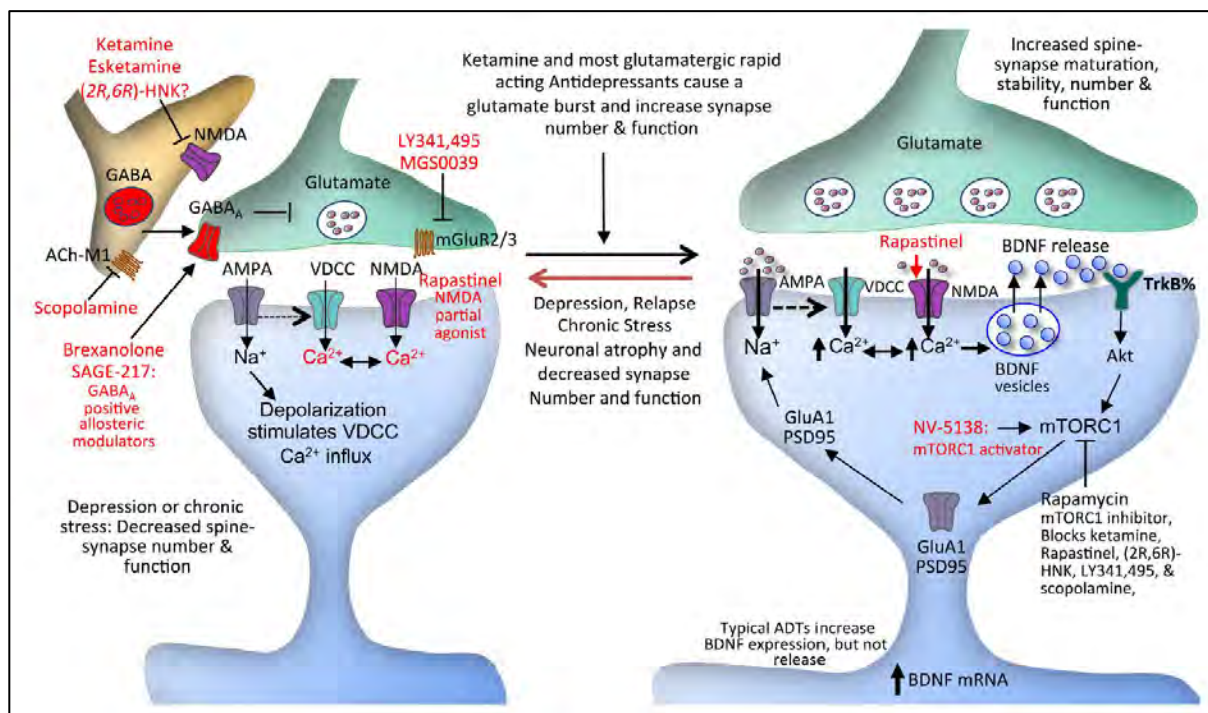


Figure n°25 : Potentielles cibles thérapeutiques pour des antidépresseurs d'action rapide (48)

a. Les molécules apparentées à la kétamine

➤ Arkétamine

D'après les études menées sur les animaux, l'arkétamine ou (R)-kétamine semble avoir un effet antidépresseur plus puissant et avec une plus longue durée d'action que son énantiomère l'eskétamine, et cela sans entraîner d'effets psychotomimétiques. En effet, une étude a été réalisée afin de comparer les effets antidépresseurs ainsi que les effets indésirables de la (R,S)-kétamine et de ses deux énantiomères administrés par voie intranasale chez la souris (68). D'après les résultats obtenus, la (R)-kétamine serait la molécule qui aurait l'effet antidépresseur le plus marqué mais qui aurait également le moins d'effets indésirables. Au contraire la (S)-kétamine serait la molécule présentant le plus d'effets indésirables et présentant un effet antidépresseur inférieur aux autres formes de kétamine. Ainsi, après une seule administration d'eskétamine intranasale chez la souris, l'efficacité de la kétamine en fonction de sa stéréochimie peut se classer ainsi :

(R)-kétamine > (R,S)-kétamine > (S)-kétamine

Les effets psychotomimétiques et dissociatifs de la kétamine sembleraient, quant à eux, être liés à la (S)-kétamine alors qu'ils ne seraient pas induits par la (R)-kétamine (68).

La (R)-kétamine pourrait donc représenter un antidépresseur plus intéressant que la (S)-kétamine puisqu'elle aurait une action antidépressive plus efficace et potentiellement dépourvue d'effets psychoactifs.

Contrairement à l'eskétamine, l'action antidépressive de l'arkétamine ne serait pas dépendante des récepteurs NMDA puisque l'arkétamine ne se lie pas (ou très peu) à ce récepteur, remettant en question l'hypothèse comme quoi le récepteur NMDA serait le seul médiateur de l'effet antidépresseur. Les effets antidépresseurs de l'arkétamine seraient en revanche médiés par l'activation des récepteurs AMPA conduisant à l'augmentation de BDNF et donc à une croissance neuronale (59). Afin de tester l'efficacité de l'arkétamine dans la dépression résistante, l'équipe de Leal (69) a réalisé la première étude chez l'humain. Il s'agissait d'un essai pilote réalisé sur des patients entre 18 et 65 ans présentant une dépression résistante avec un score MADRS d'au moins 25. Une dose de 0,5 mg/kg d'arkétamine était administrée en intraveineuse.

Une amélioration moyenne du score MADRS de 20,3 points a été observée 1 jour après l'administration d'arkétamine et de 16,7 points au bout de 7 jours (*figure n°26*). Bien que d'autres études doivent être menées pour confirmer ces résultats, car l'étude a été réalisée sur un petit échantillon de patients (7 patients) et sans comparaison avec un placebo, cette première étude semble tout de même suggérer que l'arkétamine posséderait un potentiel en tant qu'antidépresseur rapide chez les patients présentant une dépression résistante, et sans effets dissociatifs majeurs.

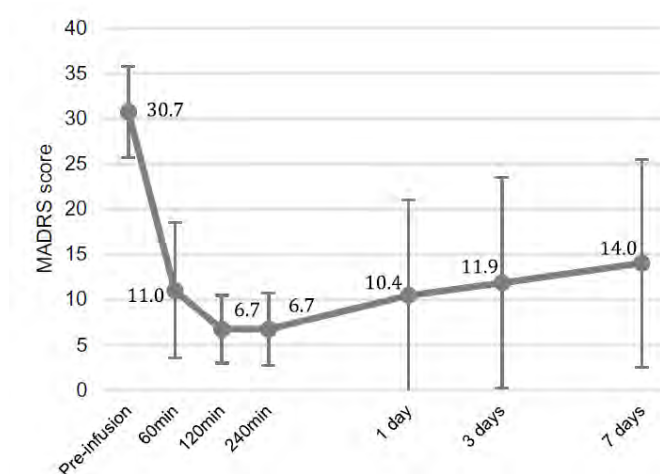


Figure n°26 : Évolution du score MADRS moyen au cours du temps suite à une seule administration d'arkétamine IV (69)

➤ Métabolites de la kétamine

Tout comme la kétamine, la norkétamine se lie au récepteur NMDA avec une affinité supérieure pour (S)-NorKET que (R)-norKET et bloque son activité. Le métabolisme de la kétamine serait nécessaire à son action antidépressive puisque, bien que les métabolites (2S,6S)-HNK et (2R,6R)-HNK ne semblent pas se lier au récepteur NMDA, ils semblent pourtant exercer une action antidépressive similaire à la kétamine (29). En effet, les métabolites (2S,6S)-HNK et (2R,6R)-HNK ont un effet antidépresseur significatif sur les rongeurs. Comme nous l'avons vu, l'effet antidépresseur de la (R)-kétamine serait plus puissant que celui de la (S)-kétamine. Par conséquent, l'énantiomère (2R,6R)-HNK serait un antidépresseur plus puissant que l'énantiomère (2S,6S)-HNK d'après plusieurs études menées sur des animaux (29).

En outre, toujours d'après les études menées sur les animaux, la (2R,6R)-HNK pourrait exercer ses effets antidépresseurs sans la dissociation sensorielle, l'ataxie et le risque d'abus de la kétamine puisque les effets psychoactifs de la kétamine seraient dus à l'inhibition du récepteur NMDA (29).

Les métabolites de la kétamine, et notamment la (2R,6R)-HNK, pourraient donc représenter des molécules intéressantes en tant que potentiels traitements antidépresseurs d'action rapide.

b. Autres antagonistes des récepteurs NMDA

➤ Mémantine

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée qui est indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Tout comme la kétamine, en bloquant les récepteurs NMDA, la mémantine éviterait les effets néfastes d'une concentration de glutamate trop élevée qui provoquerait une activation excessive des récepteurs NMDA entraînant un influx de calcium important dans le neurone conduisant à une toxicité neuronale. Comme la kétamine, la mémantine entraînerait également une augmentation de BDNF. De plus, elle est bien tolérée, avec moins d'effets indésirables que la kétamine et pourrait donc représenter une alternative intéressante à la kétamine.

Cependant, bien que la mémantine semble entraîner une amélioration significative des symptômes dépressifs lors d'études précliniques sur les animaux, son efficacité sur l'Homme semble inconstante et influencée par de nombreux facteurs (durée des traitements antérieurs par exemple). Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer son éventuelle efficacité sur les dépressions résistantes (70,71).

➤ Lanicémine

La lanicémine est un autre antagoniste des récepteurs NMDA qui était en cours de développement par le laboratoire AstraZeneca pour la prise en charge des dépressions sévères et résistantes. La lanicémine semblait présenter des effets antidépresseurs rapides dépourvus d'effets dissociatifs. Cependant, il n'a été mis en évidence aucune différence significative entre la lanicémine et un traitement par placebo, donc les essais cliniques ont été abandonnés (72)

c. Autres modulateurs

➤ Rapastinel

Le Rapastinel est un modulateur allostérique positif des récepteurs NMDA (*figure n°27*). On pensait initialement qu'il agissait comme un agoniste partiel au niveau du site modulateur de la glycine mais il semblerait en fait qu'il n'agisse pas directement sur le site de la glycine mais sur un site allostérique qui entraînerait des effets similaires à ceux de la glycine. En effet, l'activité du Rapastinel serait maintenue en présence d'antagonistes du site de la glycine. Le site de liaison potentiel du Rapastinel serait a priori situé au niveau du domaine amino-terminal du récepteur NMDA. Tout comme la glycine, le Rapastinel est donc un co-agoniste du glutamate (73,74).

Comme la kétamine, le Rapastinel induirait une augmentation de BDNF et mTOR et favoriserait également la plasticité synaptique (73,75). Cependant, contrairement à la kétamine, le Rapastinel n'aurait pas d'impact sur le relargage présynaptique de glutamate et n'induirait donc pas d'augmentation du glutamate extracellulaire (74). Le Rapastinel serait également dépourvu d'effets dissociatifs ou psychotomimétiques, contrairement à la kétamine (73).

Lors des essais cliniques de phase 2, le Rapastinel semblait avoir des effets antidépresseurs rapides, similaires à ceux de la kétamine. Malheureusement, ces effets n'ont pas été confirmés lors des essais cliniques de phase 3. Cependant la recherche continue sur cette molécule (73).

Le Rapastinel présente donc un site d'action ainsi qu'un mécanisme d'action différents de la kétamine, il ne semble pas présenter d'effets dissociatifs, principal effet indésirable de la kétamine, et, bien qu'ils ne soient pas confirmés à l'heure actuelle, pourrait présenter des effets antidépresseurs rapides et agissant sur les dépressions résistantes. Le Rapastinel reste donc une molécule prometteuse et intéressante pour la recherche de nouveaux antidépresseurs d'action rapide.

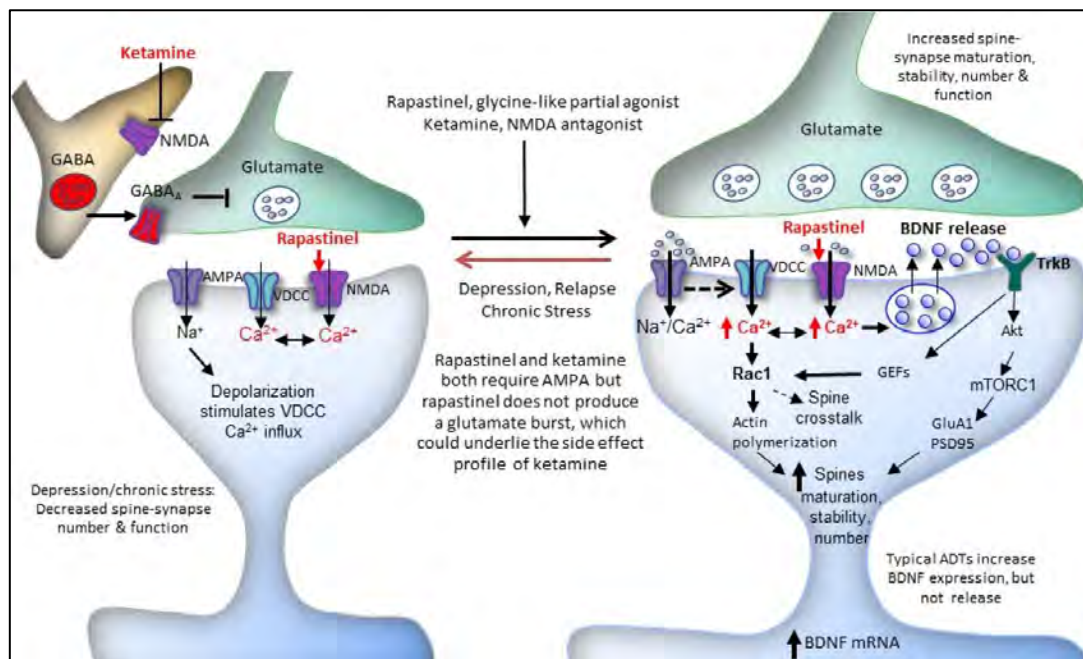


Figure n°27 : Mécanisme d'action du Rapastinel (73)

➤ Ampakines

Les ampakines désignent une famille de petites molécules qui sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA. Les ampakines, telles que LY392098 et Org 26576 qui sont des potentiateurs des récepteurs AMPA (76–79) semblent induire une augmentation d'une neurotransmission rapide ainsi qu'une augmentation des neurotrophines (telles que BDNF) (26,27).

Le mécanisme d'action des ampakines pourrait reposer sur l'inhibition de la désensibilisation (inactivation du récepteur alors que l'agoniste est toujours présent) et de la désactivation (fermeture du récepteur canal après suppression de l'effet agoniste) des récepteurs AMPA, augmentant ainsi la neurotransmission (78,80).

De par l'augmentation de l'activation des récepteurs AMPA couplée à l'augmentation de BDNF, les ampakines pourraient avoir des effets antidépresseurs rapides similaires à ceux de la kétamine. C'est en effet ce que semble indiquer une étude concernant le LY392098 (79). De plus, une possible synergie entre LY392098 et les antidépresseurs conventionnels (77,80) pourrait également représenter un atout intéressant pour les dépressions résistantes.

➤ Neurostéroïdes

Les neurostéroïdes sont des composés stéroïdes synthétisés par le cerveau et possédant des propriétés neuroactives. Les neurostéroïdes regroupent les hormones stéroïdes ainsi que leurs précurseurs métaboliques (tels que la prégnénolone ou DHEA) et leurs métabolites, c'est-à-dire leurs produits de dégradation (allopregnanolone par exemple). Les neurostéroïdes peuvent être inhibiteurs, ils vont alors potentialiser la neurotransmission gabaergique et ainsi diminuer la neurotransmission glutamatergique, ou excitateurs, potentialisant alors la neurotransmission glutamatergique.

Parmi les neurostéroïdes inhibiteurs, l'allopregnanolone, la dehydroepiandrosterone (DHEA) ainsi que la pregnenolone sont présents à des taux très abaissés dans le LCR des dépressifs.

L'allopregnanolone, aussi appelée brexanolone (*figure n°25*) a démontré une efficacité concluante pour réduire la dépression sévère du post-partum. Elle est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de Zulresso®. Des analogues synthétiques de l'allopregnanolone sont également en cours de développement.

D'après des études, la DHEA semblerait diminuer les symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression majeure et la pregnenolone renforcerait l'efficacité des antidépresseurs. Cependant, leur utilisation pourrait conduire à un certain nombre d'effets indésirables. En effet, leurs transformations métaboliques pourraient conduire à une surproduction d'hormones sexuelles pouvant entraîner une masculinisation chez la femme ou une féminisation chez l'homme, ainsi qu'une augmentation des formes sulfatées de la pregnenolone ou DHEA qui sont potentiellement proconvulsivantes.

C'est pourquoi, le développement d'analogues synthétiques des neurostéroïdes, plus stables et non métabolisables afin de diminuer les effets indésirables, représente un enjeu dans la recherche de nouveaux traitements antidépresseurs (81).

Des dérivés synthétiques de l'allopregnanolone tels que la ganaxolone et la zuranolone sont en cours de développement pour le traitement de la dépression du post-partum ainsi que pour la dépression majeure (81). La ganaxolone est commercialisée aux États-Unis depuis mars 2022 sous le nom de Ztalmy® pour le traitement des crises d'épilepsie (82).

Des dérivés synthétiques de la pregnenolone sont également en développement pour le traitement de la dépression. C'est le cas de MAP4343 qui stimulerait la neuroplasticité (81).

➤ Scopolamine

La scopolamine (*figure n°25*) est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine.

Depuis les années 90, plusieurs études et essais cliniques sur l'utilisation de la scopolamine dans la dépression ont vu le jour (83). D'après ces études, la scopolamine aurait un effet antidépresseur rapide, utilisée seule ou en complément d'un traitement antidépresseur classique. Les principaux effets indésirables observés étaient une somnolence, des étourdissements, une vision floue et une sécheresse buccale.

Il existe plusieurs hypothèses sur les effets antidépresseurs de la scopolamine (84).

L'hypothèse principale repose sur une hyperactivation du système cholinergique chez les patients dépressifs. Par son effet anticholinergique, la scopolamine pourrait donc permettre de retrouver un équilibre en renforçant le système parasympathique.

La deuxième hypothèse consisterait en l'inhibition des récepteurs NMDA. En effet, la scopolamine pourrait agir par modulation de l'expression des gènes des récepteurs NMDA. Chez le rat, des concentrations diminuées d'ARN (acide ribonucléique) de certains récepteurs NMDA ont été retrouvées après l'utilisation de scopolamine.

La troisième hypothèse est celle d'une perturbation du sommeil paradoxal. La scopolamine réduirait ainsi les stades de sommeil paradoxal qui sont augmentés chez les patients dépressifs.

Enfin, la dernière hypothèse, reposerait sur l'augmentation de la plasticité synaptique. Tout comme la kétamine, la scopolamine activerait la voie mTOR augmentant ainsi la plasticité synaptique dans le cortex préfrontal.

IV. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

1. Observance

Comme dit précédemment, un tiers des patients ne répondent pas aux traitements antidépresseurs classiques. En cas d'absence de rémission symptomatique suite à deux traitements successifs par antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée, on qualifie alors leur dépression de dépression résistante. C'est alors que pourrait potentiellement être instauré un traitement par Spravato®.

Cependant, une des raisons de pseudo-résistance aux traitements antidépresseurs est la mauvaise observance, qui concernerait au moins 20 à 50% des patients traités par antidépresseurs (5). Il est donc important d'évaluer l'observance, c'est-à-dire le respect de la prescription médicale par le patient. L'observance associe à la fois la prise de la dose appropriée ainsi que la prise régulière des médicaments.

S'assurer de la bonne observance permet d'optimiser les effets du traitement antidépresseur ainsi qu'augmenter les chances de rémission complète des symptômes. Cela permet également de faire la distinction entre dépression résistante et défaut d'observance afin d'utiliser le Spravato® lorsque c'est réellement nécessaire et dans des conditions optimales puisque le traitement par Spravato® s'accompagne de la prise d'un antidépresseur par voie orale.

Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans l'évaluation et l'amélioration de l'observance. En effet, grâce au logiciel de dispensation, le pharmacien a accès aux prescriptions ainsi qu'aux médicaments délivrés et leur fréquence de délivrance. Le pharmacien récupère également les médicaments périmés ou non utilisés. Ces données peuvent donner une indication sur l'observance du patient. En effet, si tous les médicaments de l'ordonnance ne sont pas délivrés, si les renouvellements ne sont pas réguliers ou si le patient ramène ses boîtes non entamées, le pharmacien peut alors suspecter un manque d'observance de la part du patient. Cependant la réciproque n'est pas vraie puisque les patients font parfois du surstockage de boîtes à la maison.

À moins d’être alerté par un membre de l’entourage ou infirmiers à domicile, il est alors difficile dans ces cas-là de détecter une possible inobservance.

Certains outils peuvent aider à évaluer l’observance, comme c’est le cas de la Medication Adherence Report Scale (*figure n°28*) ou encore le questionnaire de Girerd (*figure n°29*) proposé par l’assurance maladie, qui sont des questionnaires sur les habitudes de prise des médicaments (5). Ce type de questionnaire peut assez facilement se faire au comptoir ou lors d’un entretien et peut aider à détecter ou confirmer qu’un patient ne prend pas correctement son traitement.

Test MARS

Le Medication Adherence Report Scale (MARS) est un instrument de mesure validé pour l’observance thérapeutique qui comprend 5 questions à parcourir avec le patient. Le score total offre un aperçu de l’observance thérapeutique : plus le score est élevé, meilleure est l’observance thérapeutique. Si le score total du MARS est de 21 ou si le score atteint 4 à chaque question individuelle, le patient est considéré comme compliant.

	Toujours (score = 1)	Souvent (score = 2)	Parfois (score = 3)	Rarement (score = 4)	Jamais (score = 5)
J’oublie de prendre mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
Je modifie le dosage de mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
J’interromps un moment la prise de mon médicament	☐	☐	☐	☐	☐
Je décide de passer une prise	☐	☐	☐	☐	☐
Je prends moins que ce qui est prescrit	☐	☐	☐	☐	☐

Questionnaire MARS¹

Si le patient se révèle non compliant, cherchez en la cause, laquelle déterminera votre intervention.

Figure n°28 : Questionnaire d’évaluation de l’observance MARS (85)

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	☐	☐

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Figure n°29 : Questionnaire d'évaluation de l'observance de Girerd (86)

Il est ensuite important de comprendre quelles sont les raisons du manque d'observance afin de déterminer comment le pharmacien d'officine peut agir pour l'améliorer.

D'après une étude (87) réalisée sur 40 patients hospitalisés pour épisode dépressif majeur, 70% des patients ont des craintes par rapport à leur traitement antidépresseur. La prise de poids et la dépendance font partie des craintes majeures. 20% des patients n'ont pas dit à leur entourage qu'ils prenaient un traitement antidépresseur. Cela peut s'expliquer par le fait que la dépression est souvent mal perçue par la société qui la voit comme une faiblesse et un manque de volonté de la personne. Il existe donc une vraie pression sociale autour de cette maladie et des traitements antidépresseurs.

Une étude canadienne (88) a analysé les raisons menant à un manque d'observance vis-à-vis des antidépresseurs. La raison principale d'inobservance selon cette étude serait le refus et les réticences des patients à prendre des traitements antidépresseurs, surtout sur des longues périodes, par crainte des effets secondaires et du risque de dépendance à long terme, par manque de confiance en l'efficacité des antidépresseurs et par la volonté de se traiter sans antidépresseurs en préférant des traitements alternatifs. Une autre raison de l'inobservance est le délai d'action des antidépresseurs qui mettent plusieurs semaines à faire effet et donc l'absence d'amélioration immédiate, ainsi qu'un arrêt du traitement dès qu'un soulagement apparaît. Des difficultés liées à la posologie conduisant à des oublis, un manque d'explication et de suivi de la part des médecins ainsi qu'une confiance insuffisante vis-à-vis du médecin sont également mises en évidence par cette étude. Le déni de la maladie ainsi que l'influence de l'entourage représentent aussi des causes importantes d'inobservance. Enfin, le prix des antidépresseurs est un critère qui ressort dans cette étude canadienne mais qui est moins applicable en France du fait de la prise en charge à 65% des antidépresseurs par la sécurité sociale.

Il paraît donc important pour les professionnels de santé d'aborder les préoccupations des patients et de leur fournir les informations dont ils ont besoin afin d'améliorer l'adhésion au traitement. Plusieurs études ont montré qu'une intervention du pharmacien d'officine avait un impact positif sur l'observance des traitements antidépresseurs, que ce soit en Europe, aux Etats Unis ou au Moyen Orient. En effet, l'observance était en moyenne 2,5 fois plus élevée lors d'une intervention du pharmacien. Dans ces études, les interventions étaient diverses mais la majorité reposaient sur le conseil et l'éducation des patients au traitement médicamenteux et à la dépression, promouvant l'observance et surveillant les symptômes et effets indésirables (89).

En France, il est possible pour les pharmaciens de réaliser des entretiens thérapeutiques pour certaines pathologies ou traitements (asthme, prise d'anticoagulants oraux, prise d'anticancéreux par voie orale, personnes âgées polymédiquées et plus récemment pour les femmes enceintes). Il pourrait alors être intéressant de mettre en place des entretiens pharmaceutiques pour les personnes sous antidépresseurs. Idéalement, cela serait fait en collaboration avec le médecin généraliste et/ou le psychiatre du patient.

Ces entretiens pourraient être proposés au patient par le pharmacien lors d'une initiation de traitement antidépresseur, ou lors du constat d'une mauvaise observance du traitement par exemple. Ces entretiens pourraient permettre de renforcer la relation de confiance entre le patient et le pharmacien, et de faciliter le dialogue puisqu'ils seraient réalisés dans un bureau ou une salle prévue à cet effet, permettant une confidentialité qu'il est malheureusement difficile d'avoir au comptoir.

Lors d'un premier entretien il faudrait expliquer la maladie au patient, les risques et l'évolution probable sans prise en charge appropriée. Il faudrait également apporter des explications sur les traitements antidépresseurs, sur leurs effets et sur l'importance de l'observance. Les entretiens thérapeutiques doivent être personnalisés et s'adapter aux demandes et besoins des patients. Pour cela, il semble nécessaire de leur demander quelles sont les raisons qui ont conduit ou pourraient conduire à un manque d'observance de leur part et aborder ces questions dans un second entretien par exemple.

Parfois, le problème d'observance peut être lié aux modalités de prise des traitements ou à des oublis. Dans ce cas, il faudrait bien réexpliquer au patient quand prendre le traitement et un pilulier semainier peut lui être proposé. Ainsi tous les traitements seraient préparés à l'avance par le patient lui-même ou par un membre de la famille, par un proche ou par un infirmier. Le pilulier serait toujours laissé au même endroit, dans la cuisine par exemple, et permettrait au patient de prendre plus facilement son traitement et de savoir où il en est, limitant ainsi les risques d'oublis. Pour les patients possédant un téléphone portable, il est également possible de régler une alarme tous les jours à la même heure afin de penser à prendre son traitement (méthode souvent utilisée pour les pilules contraceptives).

La peur des effets indésirables représente souvent un frein à la prise des antidépresseurs. À l'heure actuelle, avec internet, il est facile d'avoir accès à la liste des effets indésirables des médicaments donc il ne faut pas nier leur existence. Il faut au contraire accepter qu'en effet il peut y avoir parfois des effets indésirables, expliquer quels sont les plus fréquents, et comment réagir. Il faut insister sur le fait qu'ils ne sont pas systématiques et qu'ils sont le plus souvent temporaires et surtout valoriser les effets positifs des antidépresseurs. On peut rappeler que plus un épisode dépressif est long et plus il peut être difficile d'en guérir et qu'il est donc important de le traiter correctement. On peut proposer des entretiens de suivi régulier au patient, pour surveiller la survenue d'effets indésirables et alerter le médecin le cas échéant. Le suivi peut aussi se faire par téléphone ou au comptoir selon les préférences de chacun. Cela permettrait peut-être au patient de se sentir plus encadré et accompagné, d'autant plus qu'en cas de problème ou de besoin le pharmacien est disponible facilement et sans rendez-vous, ce qui pourrait le rassurer quant à la prise du traitement.

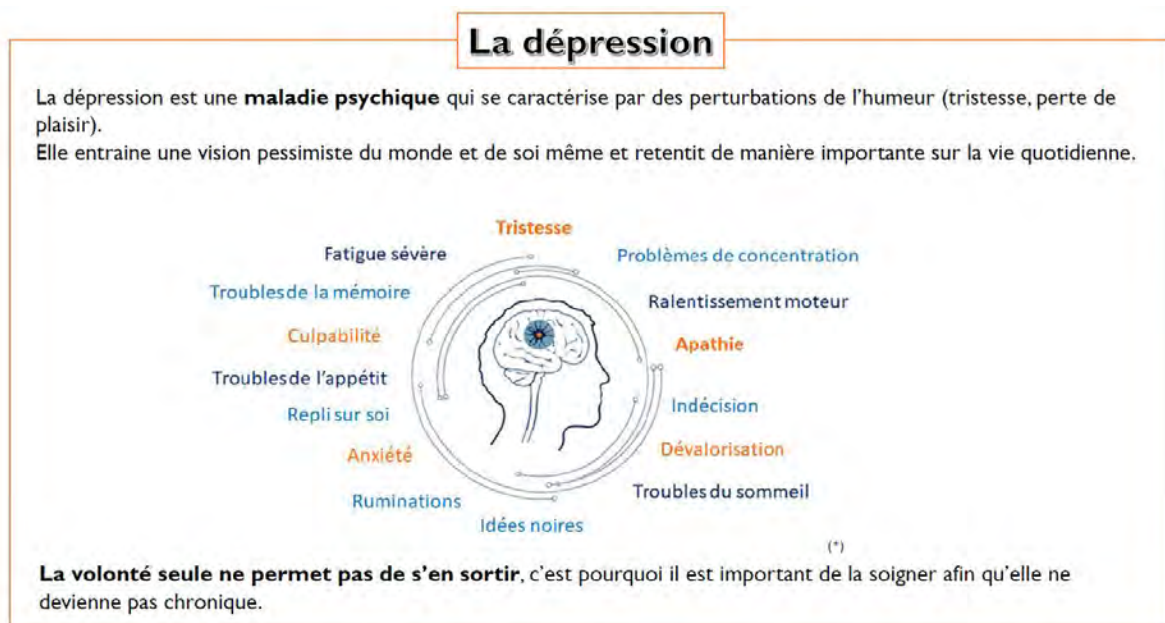
Il faut également insister sur le délai d'action des antidépresseurs. Ils mettent entre 2 et 4 semaines à agir en moyenne, il est donc normal de ne pas ressentir d'amélioration dès le début du traitement, mais il ne faut pas l'arrêter en se disant que ça ne fonctionne pas. Il faut aussi préciser qu'il est important de prendre le traitement sur une longue période (au minimum un an selon les recommandations) pour guérir totalement et éviter la survenue d'un nouvel épisode. Bien que les antidépresseurs ne créent pas de dépendance, il ne faut pas arrêter le traitement tout seul dès l'amélioration des symptômes. Il est important que l'arrêt se fasse progressivement, avec accompagnement médical, afin d'éviter une rechute ou un éventuel syndrome d'arrêt des antidépresseurs.

Il est donc vrai que le traitement d'un épisode dépressif est plutôt long, mais non ou mal traité, l'épisode dépressif peut devenir chronique et résistant aux traitements.

Comme l'entourage joue souvent un rôle important dans l'observance, on peut également proposer au patient un entretien avec les membres de son entourage proche (famille et/ou amis) afin de les sensibiliser à la dépression, à ses conséquences et à l'importance de la bonne prise des traitements antidépresseurs. La dépression ayant aussi un impact négatif sur l'entourage, il peut être intéressant de les inclure.

De plus, les maladies mentales (que ce soit la dépression ou d'autres pathologies psychiatriques) ont tendance à être plus difficilement comprises et les traitements ainsi que les suivis psychiatriques, paraissent souvent inutiles et superflus et sont souvent plus mal perçus par la société. L'entourage est alors plus susceptible d'encourager le patient à ne pas prendre son traitement car « il n'a pas besoin de ça » alors qu'il ne dirait jamais cela pour une pathologie cardiaque par exemple. D'où l'importance de l'éducation thérapeutique du patient mais aussi de son entourage proche.

2. Quelques exemples de supports que j'ai élaborés et qui pourraient être utilisés pour l'éducation thérapeutique du patient lors des entretiens



(*) Dépression : signes, symptômes et diagnostic [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/signes-symptomes-diagnostic/>

Figure n°30 : Définition de la dépression

Cette fiche (*figure n°30*) donne une définition simple de la dépression et de ses symptômes et souligne le fait qu'il s'agit bien d'une maladie et qu'il faut un traitement adapté pour en guérir.

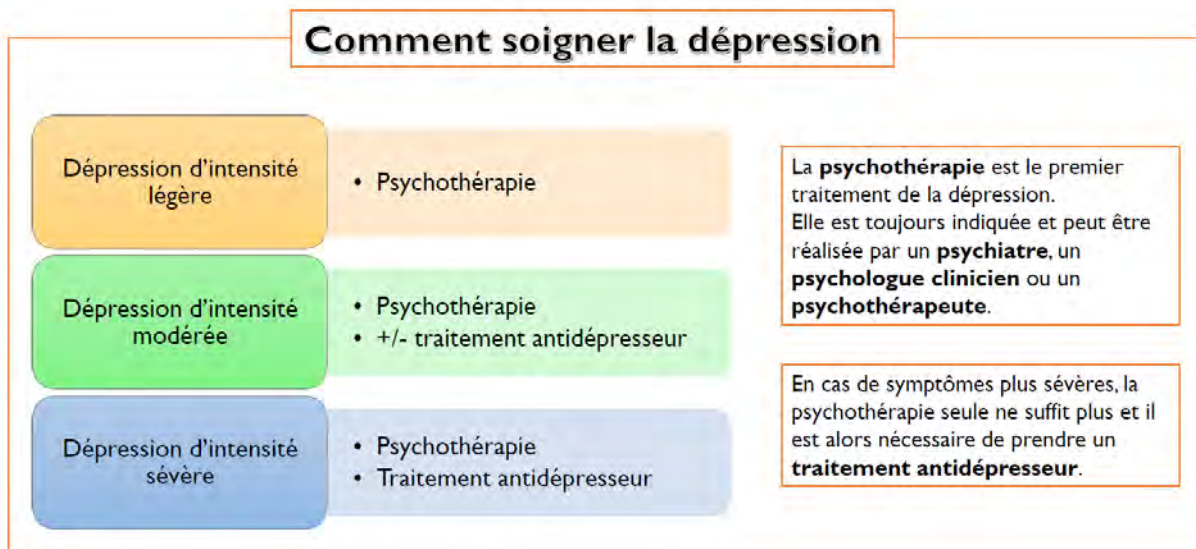


Figure n°31 : Prise en charge de la dépression en fonction de l'intensité du trouble dépressif

La stratégie thérapeutique est ensuite indiquée sur cette fiche (*figure n°31*) en fonction de l'intensité de l'épisode dépressif. Cela met en valeur l'importance de la psychothérapie et la nécessité d'y associer un antidépresseur pour les cas plus sévères.

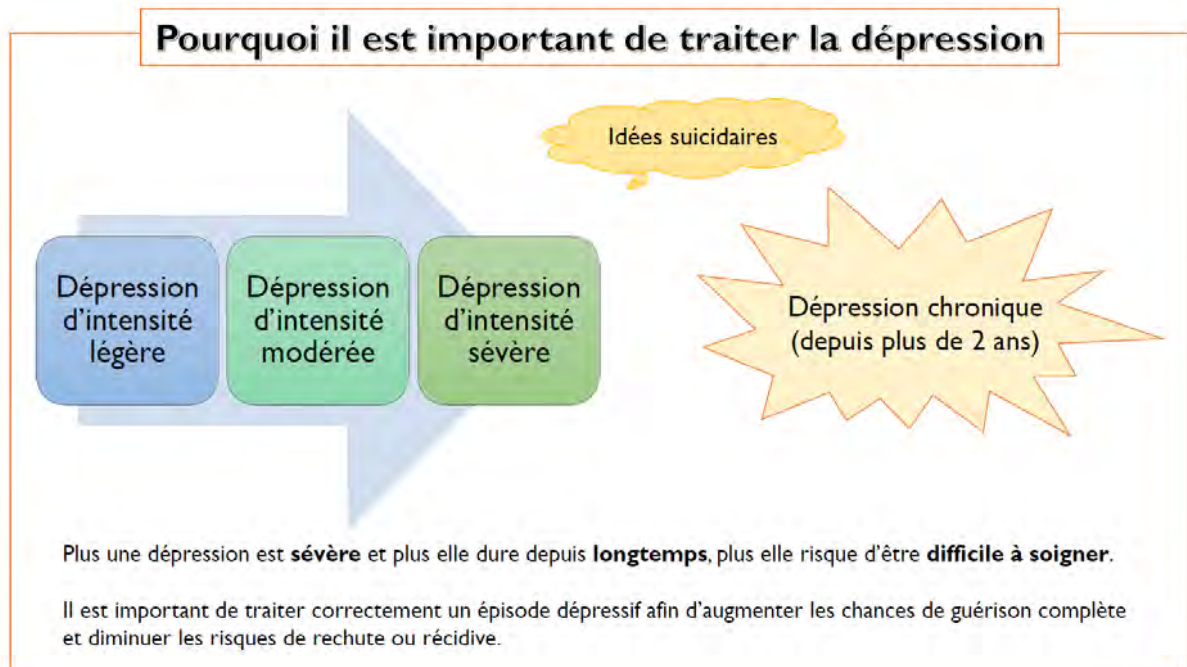


Figure n°32 : Evolution de la dépression et pourquoi la traiter

Cette fiche (*figure n°32*) insiste sur l'importance de traiter un épisode dépressif afin que les symptômes ne s'aggravent pas et augmenter les chances de guérison complète.

Traitements antidépresseurs

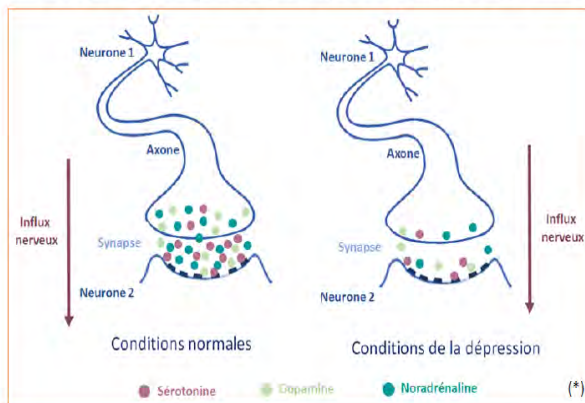
Dans la dépression, le fonctionnement du cerveau est perturbé.

Les neurones communiquent entre eux grâce à des molécules que l'on appelle les **neurotransmetteurs**.

Parmi les neurotransmetteurs on retrouve :

- La **Sérotonine** qui a pour fonction d'équilibrer le sommeil, l'appétit et l'humeur
- La **Noradrénaline** qui gère l'attention et le sommeil
- La **Dopamine** responsable de la régulation de l'humeur et de la motivation

Dans la dépression, la quantité de ces neurotransmetteurs est diminuée donc les différentes fonctions du cerveau qu'elles régulent sont altérées.



→ L'objectif des traitements antidépresseurs est d'augmenter de nouveau les quantités de neurotransmetteurs pour rétablir les fonctions normales du cerveau.

(*) Les mécanismes biologiques de la dépression [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://institutduncerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>

Figure n°33 : Neurotransmetteurs et traitements antidépresseurs

Cette fiche (*figure n°33*) a pour but d'expliquer simplement le principe des traitements antidépresseurs pour augmenter la confiance du patient envers le traitement et améliorer ainsi son observance.

Traitements antidépresseurs

Les traitements antidépresseurs n'ont pas un effet immédiat

- Il faut compter entre 2 et 4 semaines avant d'en ressentir les effets
- Il faut néanmoins prendre correctement le traitement et être patient

Le traitement se fait sur une longue période

- Il faut généralement compter 1 an environ pour un premier épisode dépressif
- Le traitement comporte une phase d'attaque suivie d'une phase de consolidation afin d'éviter une récurrence
- Il est donc important de ne pas arrêter le traitement dès qu'on se sent mieux pour limiter le risque de rechutes

Il peut y avoir des effets indésirables

- Certains effets indésirables peuvent apparaître dès le début du traitement.
- Ils ne sont pas systématiques
- Ils sont généralement anodins
- Ils sont le plus souvent temporaires
- Certains gestes peuvent aider à les diminuer, mais en cas d'effets indésirables trop contraignants, ne pas hésiter à en parler avec le médecin

Figure n°34 : Généralités sur les traitements antidépresseurs

L'objectif de cette fiche (*figure n°34*) est de donner des informations générales sur les traitements antidépresseurs au patient. Ainsi il sait que c'est normal s'il ne ressent pas les effets tout de suite, que les effets indésirables sont généralement temporaires et pas très graves et que le traitement de son épisode dépressif sera long et qu'il ne doit pas arrêter de prendre son traitement dès l'apparition des premiers effets positifs. Un patient informé a plus de chances d'être observant.

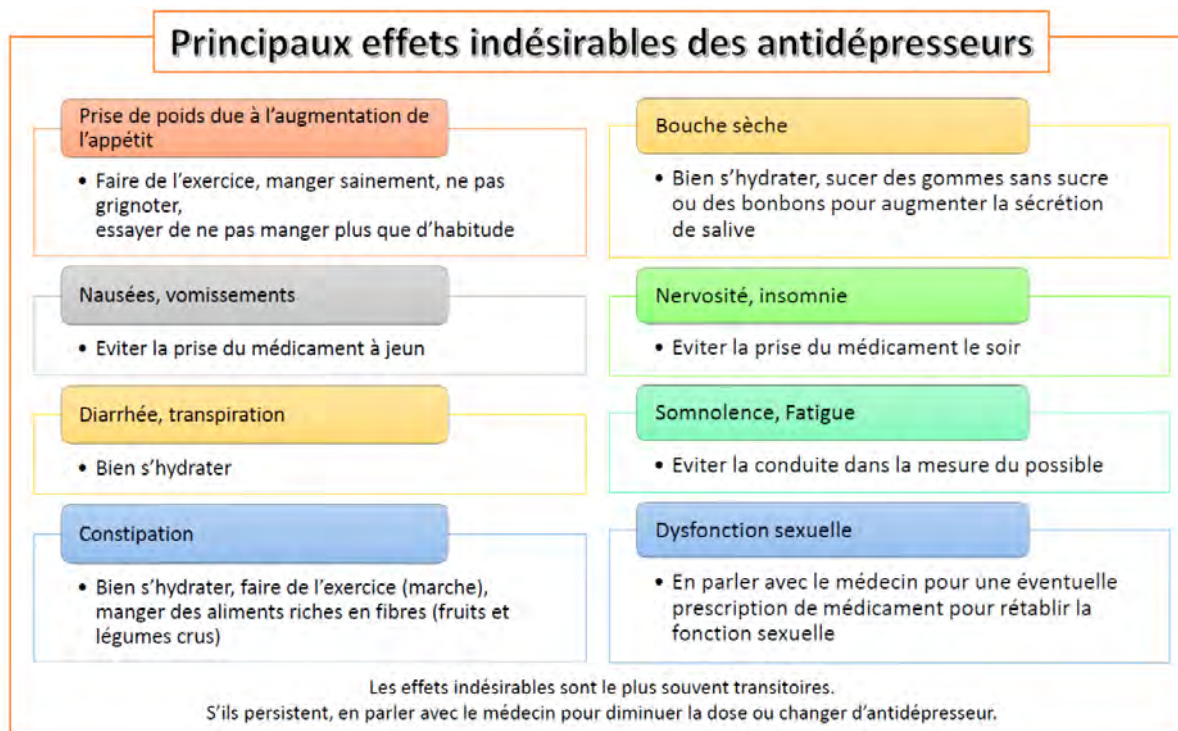


Figure n°35 : Principaux effets indésirables des antidépresseurs

Cette fiche (*figure n°35*) répertorie les effets indésirables les plus communs rencontrés avec les antidépresseurs ainsi que quelques astuces pour essayer de les éviter ou les diminuer. Cela permet de montrer au patient que les effets indésirables sont plutôt anodins et qu'ils ne sont pas une fatalité. Il faut cependant bien insister sur le fait qu'en cas d'effets indésirables trop contraignants pour le patient il doit en parler à son médecin afin d'envisager un changement de molécule, mais qu'il ne doit pas arrêter le traitement subitement de lui-même.

CONTRE LES IDÉES REÇUES SUR LES ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs ne créent pas de dépendance

Les antidépresseurs ne changent pas la personnalité d'une personne

Les antidépresseurs ne sont ni des stimulants ni des tranquillisants ni des antipsychotiques et ils ne « droguent » pas la personne

Figure n°36 : Idées reçues sur les antidépresseurs

Cette fiche (*figure n°36*) permet de lutter contre certaines idées reçues pouvant être à l'origine de la méfiance du patient envers le traitement et pouvant conduire à une inobservance.

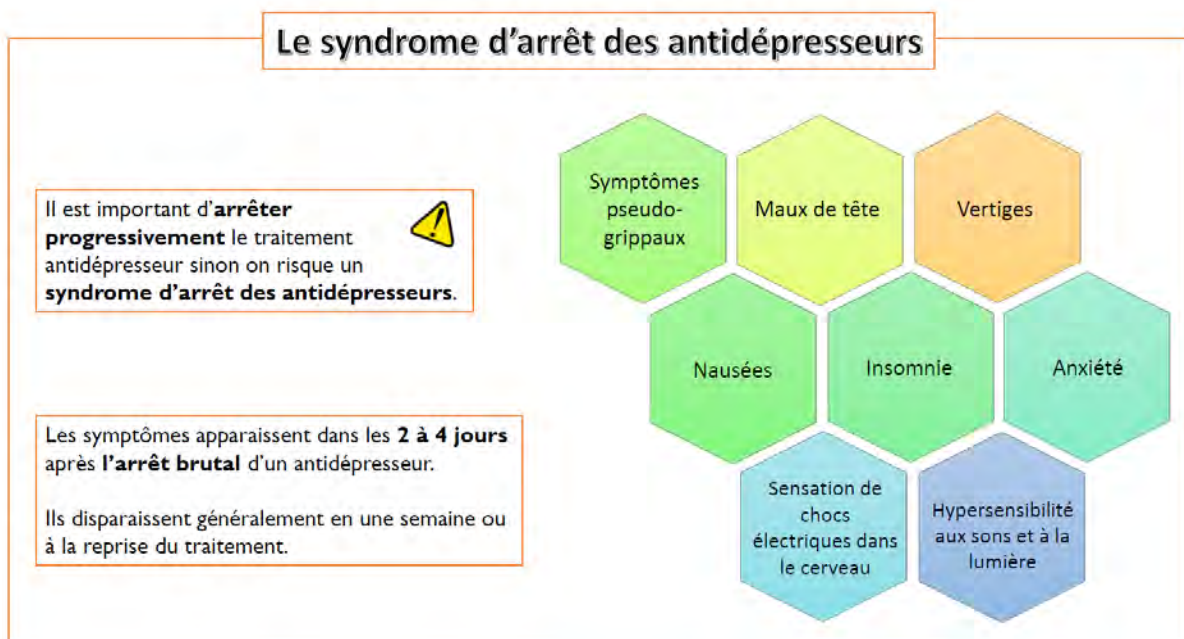


Figure n°37 : Le syndrome d'arrêt des antidépresseurs

L'objectif de ce support (*figure n°37*) est d'insister sur le fait que les antidépresseurs ne doivent pas être arrêtés subitement sinon le patient risque de présenter un syndrome d'arrêt des antidépresseurs dont les symptômes principaux sont indiqués.

Pour en savoir plus

Le site de la sécurité sociale

- www.ameli.fr
- <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs>

Le VIDAL

- www.vidal.fr
- <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte.html>

L'inserm

- www.inserm.fr
- <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>

L'Organisation Mondiale de la Santé

- www.who.int
- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

L'institut du cerveau

- www.institutducerveau-icm.org
- <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/>

Le manuel MSD

- www.msdmanuals.com
- <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-de-l-humeur/depression>

Figure n°38 : Sites utiles pour s'informer sur la dépression

Il peut également être intéressant de donner quelques sources fiables grâce auxquelles le patient pourra s'informer s'il le souhaite (*figure n°38*).

3. Conseils concernant la prise de Spravato®

Avant tout traitement par Spravato® un guide destiné aux patients leur est normalement fourni. Ce guide détaille les effets indésirables du Spravato® et la manière de réduire ces effets, les facteurs de risque ou signes d'abus et de dépendance qui doivent être surveillés et évalués régulièrement ainsi que la procédure d'administration intranasale.

Malgré le guide qui leur est fourni, l'administration hospitalière et le suivi par un psychiatre, les patients ont parfois des questions ou des inquiétudes qu'ils confient à leur pharmacien d'officine, professionnel de santé qu'ils connaissent parfois depuis de nombreuses années et en qui ils ont confiance. Bien que le pharmacien d'officine ne soit pour l'instant pas amené à délivrer le Spravato®, il semble donc important d'avoir quelques connaissances pour pouvoir rassurer le patient, lui résumer les informations importantes du guide patient et lui réexpliquer si nécessaire. Le guide patient est d'ailleurs disponible gratuitement sur internet et peut être réimprimé au patient si jamais il n'a pas été donné ou s'il a été perdu. Il existe également un guide destiné aux professionnels de santé, plus détaillé, également disponible gratuitement sur internet.

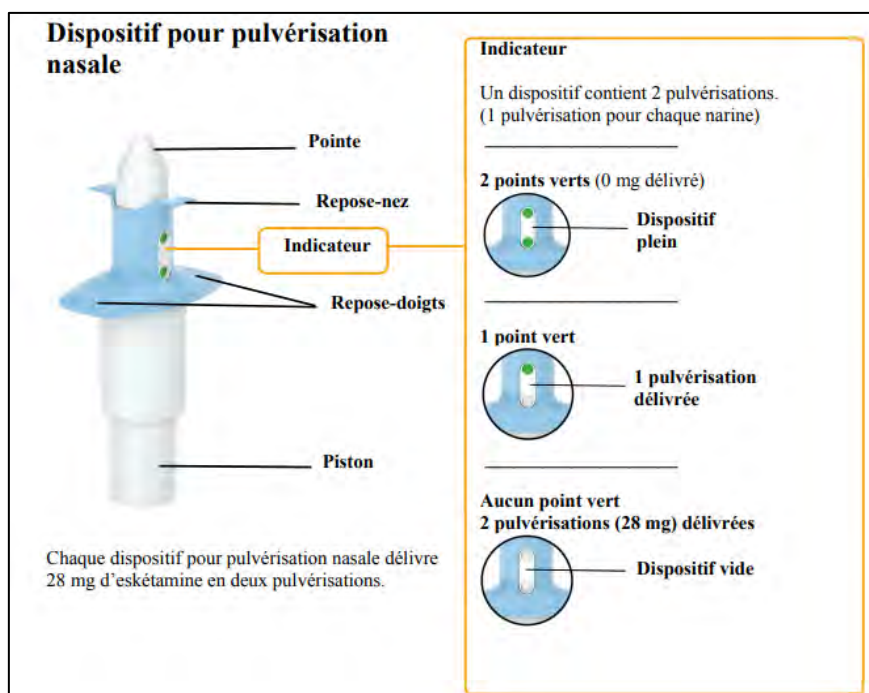


Figure n°39 : Dispositif pour pulvérisation nasale d'eskétamine commercialisé sous le nom de Spravato®(9)

Le Spravato® se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale (*figure n°39*) destinée à être auto-administrée par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Il s'agit d'un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). En fonction de la posologie, il sera donc nécessaire d'utiliser 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif (*figure n°40*) (61).

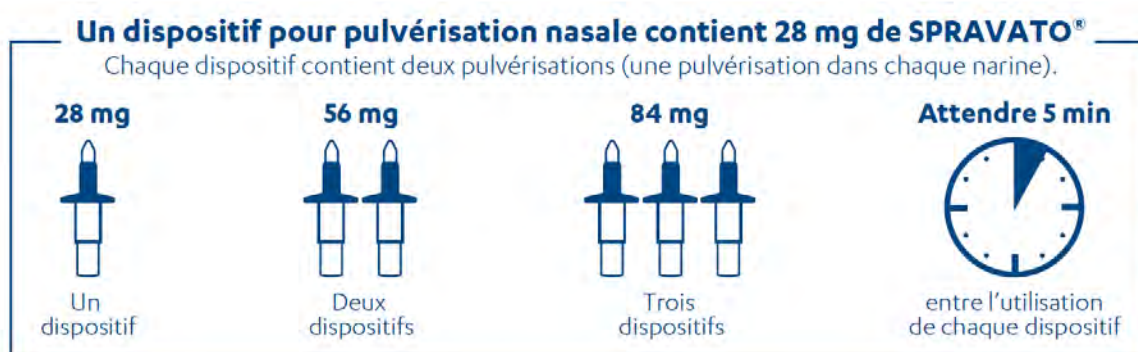


Figure n°40 : Nombre de dispositifs de Spravato® en fonction de la dose désirée (guide destiné aux professionnels de santé)

La forme nasale permet une absorption rapide de l'eskétamine et la concentration maximale (Tmax) est atteinte dans les 40 minutes suivant l'administration (61).

Concernant la posologie, elle va dépendre de l'indication ainsi que de l'âge du patient.

- Pour un épisode dépressif caractérisé résistant : Les posologies sont indiquées dans les tableaux suivants (61).

Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant	
Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine	Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine À partir de la Semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant	
Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg	Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg À partir de la Semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois.

- Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé : La posologie recommandée de Spravato® pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato®, le traitement antidépresseur oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique.

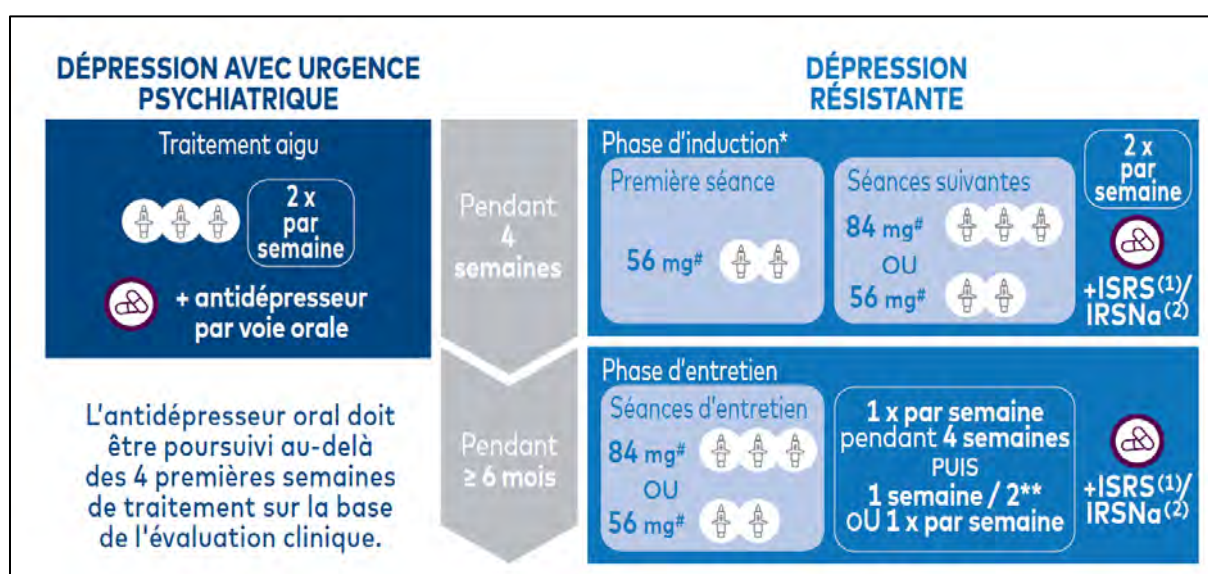


Figure n°41 : Posologie du Spravato® (guide destiné aux professionnels de santé)

L'arrêt du traitement par Spravato® ne nécessiterait pas de diminution progressive de la dose, le risque d'apparition de symptômes de sevrage étant faible.

Il peut également être utile de rappeler certaines informations au patient avant les séances d'administration de Spravato® (61).

En effet, il est conseillé de ne pas manger pendant les 2 heures précédant l'administration de Spravato® et de ne pas boire pendant les 30 minutes avant l'administration afin de diminuer les risques de nausées et de vomissements.

Il est également recommandé de ne pas utiliser de médicaments par voie nasale de type corticoïdes ou décongestionnants dans l'heure précédant l'administration de Spravato.

Enfin, le patient ne peut pas conduire après l'administration à cause du risque de somnolence et de baisse de la vigilance. Il faudrait donc idéalement que quelqu'un vienne le chercher après la séance. La conduite et l'utilisation de machines doivent être évitées jusqu'au lendemain et après un repos réparateur.

L'alcool ou les médicaments pouvant induire une somnolence (benzodiazépines, opioïdes) doivent également être évités avant l'administration de Spravato®. Il est d'ailleurs recommandé d'éviter la consommation d'alcool un jour avant et après le traitement par Spravato®.

Les effets indésirables principaux sont décrits et expliqués dans le guide patient. Il s'agit de la dissociation, des troubles de la conscience (sédation, somnolence), de l'augmentation de la pression artérielle, de l'abus et de la dépendance. Ces effets indésirables ne sont pas systématiques et disparaissent généralement en 90 minutes à 2h. Ils sont du reste surveillés pendant la période d'observation après l'administration du Spravato jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables. Ainsi le patient reste en observation jusqu'à ce qu'il soit apte à rentrer chez lui.

Les effets dissociatifs peuvent préoccuper les patients. Il s'agit de changements de la vision, des sensations et de l'audition, avec l'impression d'être dans un rêve, une déformation du temps et de l'espace et une perception différente de son propre corps. Dans la plupart des cas, ils sont d'intensité légère à modérée et disparaissent en 90 minutes. Là encore, le patient reste sous surveillance jusqu'à ce que les effets aient disparus.

L'abus et la dépendance doivent être évalués tout au long de la thérapie et également entre les séances. Les signes d'une dépendance peuvent être un désir puissant et persistant de prendre le médicament, un besoin d'augmenter les doses ou les prises pour obtenir les mêmes effets, ou une sensation de manque (besoin irrépressible, anxiété, tremblements, sueurs, palpitations). La consommation de kétamine illégale peut s'accompagner d'une cystite interstitielle, c'est-à-dire une inflammation de la vessie sans cause infectieuse, pouvant provoquer une douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, une nécessité fréquente et impérieuse d'uriner parfois accompagnée d'incontinence qui n'est pas retrouvée avec le Spravato®. Ces signes, s'ils sont constatés au comptoir ou exprimés par le patient, doivent être signalés au médecin traitant ou au psychiatre.

Il est également utile de rappeler au patient que l'administration du Spravato® se fait en association à un antidépresseur oral et qu'il est important de prendre régulièrement et correctement l'antidépresseur oral, et de ne surtout pas l'arrêter dès l'amélioration des symptômes.

4. Automédication

a. Millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*, également appelé « herbe de la Saint-Jean ») est un phytomédicament qui possède une indication démontrée cliniquement dans les manifestations dépressives légères et transitoires (15). Il pourrait donc représenter une alternative aux antidépresseurs classiques lors de dépressions légères.

Les effets indésirables du millepertuis sont assez limités puisqu'il s'agit essentiellement de troubles digestifs bénins, de bouche sèche, et de maux de tête. Des réactions de photosensibilisation (rougeur de la peau, démangeaisons, apparition de petits boutons) ont également été observées, il faut donc éviter les expositions prolongées au soleil ou aux lampes UV pendant la prise de millepertuis (90).

Si le millepertuis est plutôt bien toléré, son usage est pourtant limité du fait de son potentiel d'interactions médicamenteuses majeur. En effet, le millepertuis est un puissant inducteur enzymatique des cytochromes-P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19), responsable du métabolisme de nombreux médicaments. Cette induction enzymatique va donc accélérer l'élimination des médicaments concernés et ainsi diminuer leur efficacité (15,90,91).

Le millepertuis est donc contre-indiqué en association avec les médicaments métabolisés par les cytochromes cités précédemment. Il s'agit des :

- Antiépileptiques ou plus précisément les anticonvulsivants métabolisés (*acide valproïque, ethosuximide, felbamate, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, perampanel, phénobarbital, phénytoïne, primidone, retigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide*)
- Antimycosiques (*isavuconazole, itraconazole, voriconazole*)
- Médicaments des troubles cardiovasculaires (Digoxine, Vérapamil, Ticagrélor, Ivabradine)
- Anticoagulants oraux de type Antivitamines K (*acénocoumarol, fluindione, warfarine*)
- Contraceptifs oestroprogestatifs (dienogest, estradiol, éthinyloestradiol) et progestatifs (cyprotérone, desogestrel, dienogest, drospirone, etonogestrel, lévonorgestrel, medroxyprogestérone, norgestrel, norgestmine, noréthisterone, norgestimate)
- Contraception d'urgence (*Ulipristal*)
- Immunosuppresseurs (*ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, temsitolimus*)
- Médicaments contre le VIH tels que les inhibiteurs de protéases (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir...) et autres (cobicistat, efavirenz, nevirapine, rilpivirine...)
- Médicaments utilisés dans le traitement d'infections par le virus de l'Hépatite C (VHC) tels que les inhibiteurs de protéases (lédispavir, daclatasvir, dasabuvir, sofosbuvir, velpatasvir...) et Voxilaprevir
- Médicaments antinéoplasiques (anticancéreux) tels que les inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés (axitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandétanib), Etoposide, Vinca alcaloïdes, Cyclophosphamide, Irinotécan, Vismodégib

- Certains antipsychotiques (*Lurasidone, Quetiapine, Clozapine*)
- Buspirone (dans le traitement de l'anxiété)
- Théophylline (dans le traitement de l'asthme/BPCO)
- Simvastatine (hypocholestérolémiant)
- Methadone (dans le traitement de la dépendance aux opiacés)

L'association avec plusieurs autres médicaments est également déconseillée ou à prendre en compte comme par exemple avec les inhibiteurs de la pompe à protons (*ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole*) puisque leur efficacité est également diminuée par le millepertuis.

De plus, le millepertuis peut être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique qui se manifeste par un ensemble de symptômes pouvant nécessiter une hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre digestifs (diarrhée), neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) et végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma). Pour éviter un syndrome sérotoninergique il faut respecter les doses préconisées des médicaments et surveiller (surveillance clinique et biologique régulière) les associations avec d'autres médicaments sérotoninergiques. Parmi les médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique, on retrouve notamment la plupart des antidépresseurs (ISRS, IRSNA, certains tricycliques, IMAO) mais aussi les triptans (antimigraineux), le tramadol (antalgique opioïde) et le linézolide (antibiotique).

Comme dit précédemment, l'eskétamine est métabolisée par le CYP3A4 et ses métabolites pourraient potentiellement jouer un rôle dans l'effet antidépresseur. Bien que l'interaction ne soit pas encore référencée, il est donc possible que la prise de millepertuis entraîne une diminution de la concentration d'eskétamine dans le sang et donc de son efficacité. Il serait prudent d'éviter la prise concomitante d'eskétamine et de millepertuis afin de garantir la meilleure efficacité possible du traitement.

Le millepertuis interagit donc avec beaucoup de médicaments, avec parfois des conséquences graves. Son utilisation doit donc être encadrée et surveillée. Or, il est disponible en vente libre notamment sous forme de compléments alimentaires et est souvent pris en automédication d'autant plus que les produits naturels sont souvent perçus comme inoffensifs par la population : « C'est naturel, ça ne peut pas faire de mal ».

Les patients le trouvent en pharmacie mais également en parapharmacie ou sur internet, où l'achat ne s'accompagnera pas des conseils appropriés. Il est donc important que le pharmacien d'officine reste vigilant et recherche une éventuelle utilisation de Millepertuis chez des patients dépressifs, d'autant plus s'ils sont déjà sous traitement antidépresseur, voire sous eskétamine, afin de les mettre en garde des risques et interactions.

b. *Griffonia simplicifolia*

Griffonia simplicifolia est une plante pouvant être utilisée en phytothérapie pour la dépression puisqu'elle serait riche en précurseur de la sérotonine. Plusieurs études ont d'ailleurs montré qu'elle augmentait le taux de sérotonine dans le cerveau (92). *Griffonia simplicifolia* est également en accès libre et peut être prise en automédication par des patients dépressifs. Or, tout comme avec le Millepertuis, il peut y avoir un risque de syndrome sérotoninergique si elle est prise en association avec des antidépresseurs. Là encore, la vigilance et le conseil du pharmacien d'officine sont de rigueur.

c. Plantes adaptogènes

Les plantes adaptogènes sont des plantes capables d'augmenter de manière non spécifique la résistance de l'organisme, lui permettant ainsi de mieux s'adapter au stress.

Selon la définition du Dr. Israël Brekhman (93), pour qu'une plante soit qualifiée d'adaptogène, elle doit répondre à trois critères principaux :

- Être inoffensive et causer des troubles minimes dans les fonctions physiologiques d'un organisme (autrement dit elle ne doit pas être toxique),
- Avoir une action normalisatrice qui rétablit ou maintient l'équilibre,
- Augmenter la résistance du corps de manière non spécifique face à de nombreux facteurs qu'ils soient de nature physique, biologique ou chimique.

Parmi les plantes adaptogènes les plus répandues en pharmacie, on trouve notamment la Rhodiole (*Rhodiola rosea*), le Ginseng (*Panax ginseng*) et l'Eleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*), bien qu'il en existe plusieurs autres.

Ces plantes adaptogènes peuvent être recherchées par les patients pour lutter contre les symptômes dépressifs et parfois en complément de leur traitement antidépresseur. C'est alors que, de même manière que pour le millepertuis, la phytovigilance entre en jeu. La phytovigilance consiste en la surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses consécutifs à l'emploi de produits à base de plantes (94).

Pour aider le pharmacien dans ce rôle, il existe une base de recherche d'interactions entre plantes et médicaments allopathiques. Il s'agit du site HEDRINE (95), accessible depuis le site internet de la banque de données sur les médicaments THERIAQUE.

Parmi les plantes citées ci-dessus, il semblerait que l'Éleuthérocoque présente un risque d'interaction avec les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine à faible dose et le clopidogrel car il posséderait également un effet antiagrégant, bien que ce risque soit faible. Il semble induire une légère hypertension ainsi qu'une hypoglycémie, il est donc préférable de l'éviter chez les hypertendus et les diabétiques. L'Éleuthérocoque pourrait également interagir avec la digoxine et provoquer une augmentation de la digoxinémie.

Le Ginseng et l'Éleuthérocoque semblent avoir de légers effets immunostimulants donc il est préférable d'éviter l'association avec les anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs au risque d'annuler leurs effets.

La prise de Ginseng est à éviter avec les anticoagulants de type antivitamine K car il pourrait induire une diminution de l'INR (International Normalized Ratio). Le Ginseng semble également présenter une légère toxicité hépatique donc il faut éviter l'association avec des médicaments hépatotoxiques tels que l'imatinib. Il entraînerait une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'un allongement de l'espace QT, c'est pourquoi il faut éviter de le prendre avec d'autres médicaments allongeant le QT. Le Ginseng est hypokaliémiant donc il peut entraîner la potentialisation de l'effet hypokaliémiant des corticoïdes (94,95). Le Ginseng pourrait également interagir avec les antidépresseurs car il pourrait y avoir une interaction potentielle entre le Ginseng et le CYP3A4 ainsi que CYP2D6, cytochromes métabolisant la plupart des antidépresseurs.

Par principe de précaution, tout comme pour le millepertuis, il serait également judicieux d'éviter la prise concomitante de Ginseng et d'eskétamine (métabolisée par le CYP3A4), afin d'éviter tout risque d'interaction.

Tout comme le Ginseng, la Rhodiole pourrait inhiber le CYP2D6 et donc interagir avec les antidépresseurs (96), bien qu'aucune interaction n'ait été référencée sur HEDRINE.

Il est donc important que le pharmacien avertisse le patient des risques d'interactions notamment avec les antidépresseurs puisque ces plantes adaptogènes sont souvent prises pour améliorer un état dépressif. En effet, en tant qu'inhibiteurs possibles des cytochromes, le Ginseng et la Rhodiole risquent de diminuer le métabolisme des antidépresseurs ce qui augmenterait leur concentration, multipliant ainsi les chances de provoquer un syndrome sérotoninergique. Il existe en outre un risque d'interaction entre le Ginseng et l'eskétamine, qui pourrait diminuer l'efficacité de l'eskétamine et donc compromettre la rémission du patient.

d. Probiotiques

Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons et parasites) non pathogènes présents dans le tube digestif. Il s'agit du microbiote le plus important du corps avec environ 10^{13} micro-organismes. Son rôle sur notre santé est de plus en plus étudié et de mieux en mieux compris. Ainsi, on sait qu'il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. La dysbiose est l'altération qualitative ou fonctionnelle du microbiote intestinal et pourrait avoir un lien avec certaines maladies, notamment auto-immunes ou inflammatoires.(97)

Certaines pathologies psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, l'anxiété et la dépression pourraient également être concernées par des modifications de la composition du microbiote. Ainsi le microbiote viendrait s'ajouter aux autres facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux, psychologiques...(97)

Des modifications de la composition du microbiote ont été décrites chez les patients déprimés. Ces modifications s'accompagneraient d'une augmentation de la perméabilité intestinale et seraient associés à une déstabilisation de l'axe corticotrope, ce qui favoriserait le développement et le maintien d'une réponse inflammatoire.

Les modifications du microbiote intestinal pourraient également s'accompagner d'altérations de la transmission monoaminergique dans le système nerveux central. L'ensemble de ces facteurs pourrait participer au développement de certains sous-types de dépressions directement ou indirectement en favorisant le développement d'un état inflammatoire (98).

Cela conduit à de nouvelles perspectives thérapeutiques concernant l'administration de certains probiotiques qui pourraient permettre d'améliorer les symptômes d'anxiété ou dépression (97).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (essentiellement des bactéries ou des levures) qui vont contribuer à l'amélioration de la composition du microbiote intestinal. Les prébiotiques sont des molécules qui vont servir « d'aliments » pour les micro-organismes du microbiote, ce qui va également permettre de le renforcer (99).

Les probiotiques semblent avoir un rôle préventif et diminuer le risque de dépression chez les individus non déprimés. Ils semblent également être efficaces dans le traitement de la dépression et ils seraient d'autant plus efficaces quand la dépression est sévère. Cependant, des études plus approfondies doivent encore être menées afin de déterminer les souches de probiotiques qui seraient les plus efficaces dans la prévention et le traitement de la dépression ainsi que les doses nécessaires. Cela est d'autant plus compliqué que le microbiote intestinal est propre à chaque individu. Des études sur l'efficacité à long terme doivent également être menées (100,101).

En pharmacie, il existe de nombreux compléments alimentaires à base de probiotiques. Les effets indésirables sont limités puisqu'il s'agit généralement d'éventuels troubles digestifs, notamment des ballonnements, en début de traitement. Ils sont déconseillés chez les enfants prématurés ou les personnes souffrant d'un déficit immunitaire, les probiotiques pouvant causer des infections chez les personnes très immunodéprimées. Ils sont également déconseillés chez les personnes avec un cathéter intraveineux car il existe un risque que les probiotiques infectent le cathéter (102).

Ces quelques précautions d'emploi n'étant pas très nombreuses, l'utilisation de probiotiques paraît plutôt sécuritaire, et ils pourraient potentiellement être pris en complément d'un traitement antidépresseur.

V. CONCLUSION

La dépression est une pathologie qui affecte 280 millions de personnes au niveau mondial (3), et environ 3 millions de personnes en France. Un épisode dépressif a des retentissements graves et multiples sur la vie familiale, scolaire ou citoyenne du patient du fait, entre autres, de sa souffrance et du risque élevé de suicide, mais aussi sur le plan économique et professionnel puisque 35 à 45% des arrêts de travail sont motivés par des troubles dépressifs (103). En ce sens, cette pathologie a également un impact économique et humain sur l'ensemble de la société et représente un enjeu de santé publique nationale et mondiale, en termes de recherche de traitements médicaux mais aussi en termes d'actions informatives et préventives.

Le traitement de la dépression, nous l'avons vu, repose sur une stratégie thérapeutique qui dépend de la nature et du degré d'intensité de l'épisode dépressif : psychothérapie accompagnée d'un traitement antidépresseur pour les cas les plus sévères. Le point faible de ces traitements réside surtout dans leur effet retardé (plusieurs semaines) ainsi qu'en une efficacité relative qui implique un renforcement du traitement, l'utilisation d'un autre antidépresseur, ou dans le cas des dépressions résistantes et sévères un traitement par ECT.

La découverte de l'effet antidépresseur rapide de la kétamine a ouvert de nouvelles perspectives dans la recherche de nouvelles molécules ayant des effets similaires. En effet, quoique le mécanisme d'action de la kétamine ne soit pas entièrement élucidé, elle agirait essentiellement au niveau de la synapse glutamatergique, contrairement aux antidépresseurs classiques agissant sur la signalisation monoaminergique et notamment sur les taux de sérotonine. Cela constitue une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de la dépression ainsi que dans la recherche de nouvelles molécules. C'est pourquoi plusieurs molécules agissant sur différentes cibles de la synapse glutamatergique sont à l'étude à l'heure actuelle.

Car, bien que les attentes concernant le Spravato®, spray nasal à base d'eskétamine, soient hautes, il ne semble pas pour l'instant révolutionner la prise en charge thérapeutique de la dépression. En effet, selon les recommandations de la HAS, il ne représenterait qu'une alternative à l'ECT. Les effets indésirables, surtout psychoactifs, ainsi que l'usage hospitalier participent grandement à cette décision.

Cela met en évidence la nécessité d'intensifier la recherche de nouvelles molécules d'action rapide et efficaces sur les dépressions résistantes qui soient dépourvues d'effets psychoactifs et puissent, par conséquent, améliorer avantageusement le traitement de la dépression et permettre aux patients d'espérer une rémission rapide de leur maladie.

Par ailleurs, ces molécules présentant moins d'effets indésirables, pourraient éventuellement être délivrées en pharmacie d'officine et administrées chez le médecin généraliste, chez le psychiatre ou encore au domicile du patient.

Pour cette éventualité, entre autres, le pharmacien se doit de rester informé sur les nouveaux traitements.

Le Spravato® est un médicament hospitalier, toutefois, le rôle du pharmacien d'officine n'en est pas pour autant négligeable dans la mesure où une bonne observance du traitement antidépresseur couplé à la prise de Spravato® est indispensable à la rémission des symptômes. De par ses fonctions, le pharmacien est le plus enclin à repérer un problème d'observance, à en déceler les raisons grâce au dialogue avec le patient, à essayer de le convaincre de l'importance d'un traitement bien conduit et, d'alerter les médecins si nécessaire.

De plus, le pharmacien est un personnel de santé de confiance, accessible et disponible, vers qui le patient se tourne facilement en cas de questions ou de doutes sur ses traitements. C'est pourquoi, il nous appartient d'être en mesure de pouvoir rassurer le patient, le conseiller et réexpliquer le traitement si besoin.

Le pharmacien intervient également dans la surveillance et le conseil liés aux interactions possibles entre les antidépresseurs ou le Spravato® et certains produits naturels parfois utilisés pour améliorer les symptômes dépressifs, mais pouvant augmenter le risque d'effets indésirables ou diminuer l'action des antidépresseurs ou du Spravato®.

Le rôle du pharmacien d'officine auprès du patient dépressif est de l'accompagner avec bienveillance pour assurer la bonne utilisation des antidépresseurs tout en limitant le risque d'interactions afin de garantir une efficacité optimale du traitement et ainsi améliorer les chances de guérison du patient.

VI. ANNEXES

1. Echelle de dépression MADRS (104,105)

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ☐

AGE: ☐

DATE: _____

EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

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

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

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

1- Tristesse apparente

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

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

☐0 Pas de tristesse.

☐1

☐2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.

☐3

☐4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

☐5

☐6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

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

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

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

3- Tension intérieure

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

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

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

4- Réduction de sommeil

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

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

5- Réduction de l'appétit

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

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

6 - Difficultés de concentration

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

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

7- Lassitude

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

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

8- Incapacité à ressentir

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

circonstances ou aux gens est réduite.

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

9- Pensées pessimistes

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

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

10 - Idées de suicide

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

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

2. Echelle de dépression de Hamilton (104,106)

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON

HAMD-21

Traduction française révisée par J.D. GUELFY



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ☐ AGE: ☐ DATE: ☐

EXAMINATEUR: _____

INSTRUCTIONS

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

1 Humeur dépressive :



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

0. Absent.

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

2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

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

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

2 Sentiments de culpabilité :



0. Absent.

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

préjudice à des gens.

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

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

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

3 Suicide :

☐

0. Absent.

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

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

3. Idées ou geste de suicide.

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

4 Insomnie du début de la nuit :

☐

0. Pas de difficulté à s'endormir.

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

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

5 Insomnie du milieu de la nuit :

☐

0. Pas de difficulté.

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

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

6 Insomnie du matin :



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

7 Travail et activités :



- 0. Pas de difficulté.
- 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
- 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8 Ralentissement :



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

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

4. Stupeur.

9 Agitation :



0. Aucune.

1. Crispations, secousses musculaires.

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

3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.

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

10 Anxiété psychique :



0. Aucun trouble.

1. Tension subjective et irritabilité.

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

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

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

11 Anxiété somatique :



Concomitants physiques de l'anxiété tels que :

Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations),

Cardiovasculaires (palpitations, céphalées),

Respiratoires (hyperventilation, soupirs),

Pollakiurie

Transpiration

0. Absente.

1. Discrète.

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

12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux :

☐

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

13 Symptômes somatiques généraux :

☐

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

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

☐

- 0. Absents.
- 1. Légers.
- 2. Graves.

15 Hypochondrie :

☐

- 0. Absente.

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

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

A. (D'après les dires du malade).

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

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

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

17 Prise de conscience : ☐

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

Total des 17 premiers items ☐

18 Variations dans la journée :



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

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

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

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

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

19 Dépersonnalisation et déréalisation :



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

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

20 Symptômes délirants : (persécutifs)



0. Aucun.

1. Soupçonneux.

2. Idées de référence.

3. Idées délirantes de référence et de persécution.

21 Symptômes obsessionnels et compulsifs :



0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.

3. Auto-questionnaire QIDS (en Anglais) (107)

Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS SR-16)

About: This scale is a self-report measure of depression.

Items: 16

Reliability: Internal consistency for the QIDS-SR₁₆ = (Cronbach's $\alpha=0.86$) QIDS-SR₁₆ scores correlated highly with IDS-SR₃₀ (.96) and HAM-D₂₄ (.86) scores.

Validity: The QIDS-SR₁₆, IDS-SR₃₀, and HAM-D₂₄, had very similar sensitivity in detecting change in symptoms. This suggests these three scales have high concurrent validity.

Scoring:

Questions in the QIDS – SR-16 correlate with the nine DSM-IV symptom criterion domains, Including: Sleep disturbance (initial, middle, and late insomnia or hypersomnia) (**Q 1 - 4**), Sad mood (**Q 5**), Decrease/increase in appetite/weight (**Q 6 - 9**), Concentration (**Q 10**), Self-criticism (**Q 11**), Suicidal ideation (**Q 12**), Interest (**Q 13**), Energy/fatigue (**Q 14**), Psychomotor agitation/retardation (**Q 15 - 16**).

Scoring Instructions:

1. Enter the highest score on any 1 of the 4 sleep items (1-4) _____
2. Enter score on item 5 _____
3. Enter the highest score on any 1 of the appetite/weight items (6-9) _____
4. Enter score on item 10 _____
5. Enter score on item 11 _____
6. Enter score on item 12 _____
7. Enter score on item 13 _____
8. Enter score on item 14 _____
9. Enter the highest score on either of the 2 psychomotor items (15 and 16) _____
10. Sum the item scores for a total score. Total score range 0-27. _____

Severity of depression can be judged based on the total score.

1-5 = No depression

6-10 = Mild depression

11-15 = Moderate depression

16-20 = Severe depression

21-27 = Very severe depression

Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report) (QIDS-SR16)

NAME:

TODAY'S DATE:

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

1. Falling Asleep:
 - 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
 - 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
 - 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
 - 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.
2. Sleep During the Night:
 - 0 I do not wake up at night.
 - 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
 - 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
 - 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.
3. Waking Up Too Early:
 - 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
 - 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
 - 2 I almost always awaken at least one hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
 - 3 I awaken at least one hour before I need to, and can't go back to sleep.
4. Sleeping Too Much:
 - 0 I sleep no longer than 7–8 hours/night, without napping during the day.
 - 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period including naps.
 - 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
 - 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.

Enter the highest score on any 1 of the 4 sleep items (1–4 above) _____

5. Feeling Sad:
 - 0 I do not feel sad
 - 1 I feel sad less than half the time.
 - 2 I feel sad more than half the time.
 - 3 I feel sad nearly all of the time.
6. Decreased Appetite:
 - 0 There is no change in my usual appetite.
 - 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
 - 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
 - 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.
7. Increased Appetite:
 - 0 There is no change from my usual appetite.

- 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
- 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
- 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.
- 8. Decreased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight loss.
 - 2 I have lost 2 pounds or more.
 - 3 I have lost 5 pounds or more.
- 9. Increased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight gain.
 - 2 I have gained 2 pounds or more.
 - 3 I have gained 5 pounds or more.

Enter the highest score on any 1 of the 4 appetite/weight change items (6–9 above) ____

- 10. Concentration/Decision Making:
 - 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
 - 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
 - 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
 - 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.
- 11. View of Myself:
 - 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
 - 1 I am more self-blaming than usual.
 - 2 I largely believe that I cause problems for others.
 - 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.
- 12. Thoughts of Death or Suicide:
 - 0 I do not think of suicide or death.
 - 1 I feel that life is empty or wonder if it's worth living.
 - 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
 - 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.
- 13. General Interest:
 - 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
 - 1 I notice that I am less interested in people or activities.
 - 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
 - 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.
- 14. Energy Level:
 - 0 There is no change in my usual level of energy.
 - 1 I get tired more easily than usual.
 - 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example, shopping, homework, cooking or going to work).

3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

15. Feeling Slowed Down:

0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.

1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat

2 It takes me several seconds to respond to most questions and I'm sure my thinking is slowed.

3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

16. Feeling Restless:

0 I do not feel restless.

1 I'm often fidgety, wringing my hands, or need to shift how I am sitting.

2 I have impulses to move about and am quite restless.

3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

Enter the highest score on either of the 2 psychomotor items (15 or 16 above)

Total Score:_____ (Range 0–27)

4. Auto-questionnaire BDI (108,109)

Questionnaire BDI

Pour remplir ce questionnaire : Entourez la bonne réponse à chaque question, puis faites le total comme il est indiqué en bas de page

A	Je ne me sens pas triste Je me sens cafardeux ou triste Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir Je suis si triste et sens cafardeux ou triste que je ne peux pas le supporter	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
B	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au niveau de l'avenir J'ai le sentiment de découragement au sujet de l'avenir Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
C	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
D	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit Je suis mécontent de tout	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
E	Je ne me sens pas coupable Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps Je me sens coupable Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
F	Je ne suis pas déçu par moi-même Je suis déçu par moi-même Je me dégoûte moi-même Je me hais	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
G	Je ne pense pas à me faire du mal Je pense que la mort me libérerait J'ai des plans précis pour me suicider Si je le pouvais, je me tuerais	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
H	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
I	Je suis capable de me décider aussi facile que de coutume J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
J	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'auparavant J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux J'ai l'impression d'être laid et repoussant	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
K	Je travaille aussi facilement qu'avant Il me faut un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit Je suis incapable de faire le moindre travail	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
L	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude Je suis fatigué plus facilement que d'habitude Faire quoi que ce soit me fatigue Je suis incapable de faire le moindre travail	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
M	Mon appétit est toujours aussi bon Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant Je n'ai plus du tout d'appétit	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

TOTAL : 0

Cotation : La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 questions. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

Les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer :

- 0-4 : pas de dépression ;
- 4-7 : dépression légère ;
- 8-15 : dépression modérée ;
- 16 et plus : dépression sévère.

Bibliographie :

1. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
2. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Troubles de l'humeur. In: Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 3ème édition. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2021. p. 157-71. (L'Officiel ECN).
3. OMS. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
5. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? Presse Médicale. 1 mars 2016;45(3):323-8.
6. Verbe J, Dubertret C, El-Hage W, Bonnet-Brilhault F, Duriez P. Approche GABAergique de la dépression du post-partum : une revue critique translationnelle. L'Encéphale. 1 avr 2020;46(2):123-34.
7. Lanfumey L, Hamon M. Approche neurobiologique de la dépression : nouvelles données. Therapies. 1 sept 2005;60(5):431-40.
8. Jaffré C. Dépression résistante : Stratégies de prise en charge [Internet]. Encephale. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/Actualites/2021/Dossier-thematique-Depression-resistante/Strategies-de-prise-en-charge>
9. VIDAL. Dépression résistante : SPRAVATO, nouvel antidépresseur à base d'eskétagamine en solution pour pulvérisation nasale [Internet]. VIDAL. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25942-depression-resistante-spravato-nouvel-antidepressur-a-base-d-esketamine-en-solution-pour-pulverisation-nasale.html>
10. Weyeneth M, Ambresin G, Carballeira Y, Contesse V, Crivii C, Glauser F, et al. La psychothérapie de soutien : un pas vers l'éclectisme. Psychothérapies. 2004;24(2):73-86.
11. Bottemanne H, Claret A, Fossati P. Kétamine, psilocybine, et antidépresseurs d'action rapide : de nouvelles promesses pour la psychiatrie? L'Encéphale. 1 avr 2021;47(2):171-8.
12. Les médicaments antidépresseurs [Internet]. VIDAL. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>

13. Sauvaget A, Guitteny M, Bukowski N, Duffieux V, Mezouari A, Brisson A, et al. Les traitements de la dépression en psychiatrie de liaison : de la théorie à la pratique. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2021;42(10):694-706.
14. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale*. 1 déc 2016;42(6):553-61.
15. Buxeraud J, Faure S. Les antidépresseurs. *Actual Pharm*. 1 sept 2019;58(588, Supplément):24-6.
16. Coudert P, Rubat Coudert C. Les traitements de la dépression. *Actual Pharm*. 1 nov 2020;59(600):34-8.
17. Kosel M, Berney A. Dépression résistant au traitement : enjeux, thérapie et place des nouvelles approches de neurostimulation [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-339/depression-resistant-au-traitement-enjeux-therapie-et-place-des-nouvelles-approches-de-neurostimulation>
18. Daaboul J, Amad A. L'électroconvulsivothérapie en psychiatrie et neurologie. *Prat Neurol - FMC*. 1 sept 2019;10(3):154-61.
19. Valente P. Les effets mnésiques de l'électroconvulsivothérapie : nature, facteurs aggravants, mécanismes supposés, options thérapeutiques. *Inf Psychiatr*. 2006;82(5):415-20.
20. Fossati P. Électroconvulsivothérapie, utilité dans la dépression sévère du sujet de plus de 65 ans. *Presse Médicale*. 1 mars 2005;34(6):467-72.
21. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2011;167(4):291-316.
22. Haute Autorité de Santé. Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte. 2022;74.
23. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — Where have we gone so far: Review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 juill 2012;22(7):453-68.
24. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2019;139(1):78-88.
25. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry*. 3 juill 2019;20(6):427-48.

26. de Maricourt P, Gaillard R. La découverte des propriétés antidépressives de la kétamine. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 sept 2017;175(7):665-9.
27. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur les mécanismes d'action de la kétamine. *L'Encéphale.* 1 févr 2014;40(1):48-55.
28. Moirand R, Iceta S, Poulet E. Kétamine, dépression et suicide : vers une nouvelle classe d'antidépresseurs ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 févr 2017;175(2):121-6.
29. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev.* juill 2018;70(3):621-60.
30. Eusebio A, Micallef-Roll J. Glutamate et grandes fonctions cérébrales. :6.
31. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science.* 5 oct 2012;338(6103):68-72.
32. Wohleb ES, Gerhard D, Thomas A, Duman RS. Molecular and Cellular Mechanisms of Rapid-Acting Antidepressants Ketamine and Scopolamine. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):11-20.
33. Comprendre le cerveau de l'adolescent [Internet]. Parlons sciences. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/les-stim-en-contexte/comprendre-le-cerveau-de-ladolescent>
34. Gielen M. Molecular operation of ionotropic glutamate receptors: Proteins that mediate the excitatory synaptic neurotransmission. *Médecine Sci MS.* 1 janv 2010;26:65-72.
35. Rouhani Saïd. Message nerveux, Synapse [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/10230086/>
36. Anaesthesia UK : NMDA receptor [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100515>
37. Pitchot W, Polis M, Belachew S, Ansseau M. dépression et neuroplasticité. *Rev Med Liege.* :6.
38. Julien LA, Roux PP. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *médecine/sciences.* 1 déc 2010;26(12):1056-60.
39. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2017;16(7):472-86.
40. Vanhoutte P, Bading H. Opposing roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in neuronal calcium signalling and BDNF gene regulation. *Curr Opin Neurobiol.* 1 juin 2003;13(3):366-71.

41. Levine MS, Cepeda C, André VM. Location, Location, Location: Contrasting Roles of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptors in Huntington's Disease. *Neuron*. 28 janv 2010;65(2):145-7.
42. Moisan MP, Moal ML. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences*. 1 juin 2012;28(6-7):612-7.
43. Les mécanismes de la potentialisation à long terme [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/neuro/plasticite/html/potentialisation.htm>
44. Desfossés CY, Blier P. Les propriétés antidépressives de la kétamine - Une revue. *médecine/sciences*. 1 janv 2021;37(1):27-34.
45. Radtchenko A, Granger B, Debray Q. La dépression et le traitement antidépresseur: de la neurotoxicité à la neurogenèse. *PSN*. 1 nov 2009;7(3):145-51.
46. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 1 mars 2016;102:72-9.
47. Taha E, Gildish I, Gal-Ben-Ari S, Rosenblum K. The role of eEF2 pathway in learning and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem*. 1 oct 2013;105:100-6.
48. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research*. 2018;7.
49. Réus GZ, Quevedo J, Rodrigues ALS. mTOR signaling in the neuropathophysiology of depression: current evidence. *J Recept Ligand Channel Res*. 23 nov 2015;8:65-74.
50. Boehm J, Kang MG, Johnson RC, Esteban J, Huganir RL, Malinow R. Synaptic Incorporation of AMPA Receptors during LTP Is Controlled by a PKC Phosphorylation Site on GluR1. *Neuron*. 20 juill 2006;51(2):213-25.
51. Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol*. 1 mars 2022;197:114892.
52. Mécanismes de la neuroplasticité : La voie glutamatergique [Internet]. Neuroplasticité. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.neuroplasticite.com/mecanismes/voie-glutamatergique/>
53. Krystal J, Abdallah C, Averill L, Kelmendi B, Harpaz-Rotem I, Sanacora G, et al. Synaptic Loss and the Pathophysiology of PTSD: Implications for Ketamine as a Prototype Novel Therapeutic. *Curr Psychiatry Rep*. 26 août 2017;19.
54. Djamila B, Emmanuel H. Inflammation et dépression : revue de la littérature. *PSN*. 10 juin 2015;Volume 13(2):7-14.
55. Carrillo P, Petit AC, Gaillard R, Vinckier F. Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 déc 2020;204(9):1034-42.

56. Grabski M, Borissova A, Marsh B, Morgan CJA, Curran HV. Ketamine as a mental health treatment: Are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behav Brain Res.* 17 août 2020;392:112629.
57. Artru E, Rabeyron T. Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression. *L'Évolution Psychiatr.* 1 sept 2021;86(3):591-616.
58. Fauvel B, Mutlu J, Piolino P. Propriété égolytique des psychédéliques et intérêts dans le traitement de la dépression. *Psychol Fr [Internet].* 3 déc 2020 [cité 31 déc 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033298420300492>
59. Zhang J chun, Yao W, Hashimoto K. Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: A historical review and future directions. *Neuropharmacology.* 1 nov 2022;218:109219.
60. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2022;80(1):1-8.
61. Base de données publique des médicaments. Fiche info - SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67355371#>
62. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 10 juill 2019;22(10):616-30.
63. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 1 juin 2019;176(6):428-38.
64. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* févr 2020;28(2):121-41.
65. Dépression : la kétamine, porte d'entrée vers de nouveaux traitements [Internet]. VIDAL. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26778-depression-la-ketamine-porte-d-entree-vers-de-nouveaux-traitements.html>
66. Haute Autorité de Santé. SPRAVATO (eskétamine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine
67. Haute Autorité de Santé. SPRAVATO 28 mg (épisode dépressif caractérisé modéré à sévère) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298608/fr/spravato-28-mg-episode-depressif-caracterise-moderate-a-severe

68. Chang L, Zhang K, Pu Y, Qu Y, Wang S ming, Xiong Z, et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 juin 2019;181:53-9.
69. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F, et al. Intravenous esketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1 avr 2021;271(3):577-82.
70. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A meta-analysis of Memantine for depression. *J Alzheimers Dis.* 1 janv 2017;57(1):113-21.
71. Amidfar M, Réus GZ, Quevedo J, Kim YK. The role of memantine in the treatment of major depressive disorder: Clinical efficacy and mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 15 mai 2018;827:103-11.
72. Pochwat B, Nowak G, Szewczyk B. An update on NMDA antagonists in depression. *Expert Rev Neurother.* 2 nov 2019;19(11):1055-67.
73. Kato T, Duman RS. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: Convergent mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 janv 2020;188:172827.
74. Donello JE, Banerjee P, Li YX, Guo YX, Yoshitake T, Zhang XL, et al. Positive N-Methyl-D-Aspartate Receptor Modulation by Rapastinel Promotes Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 mars 2019;22(3):247-59.
75. Ragguett RM, Rong C, Kratiuk K, McIntyre RS. Rapastinel - an investigational NMDA-R modulator for major depressive disorder: evidence to date. *Expert Opin Investig Drugs.* 1 févr 2019;28(2):113-9.
76. Legutko B, Li X, Skolnick P. Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator. *Neuropharmacology.* 1 juin 2001;40(8):1019-27.
77. Li X, Witkin JM, Need AB, Skolnick P. Enhancement of antidepressant potency by a potentiator of AMPA receptors. *Cell Mol Neurobiol.* juin 2003;23(3):419-30.
78. Fumagalli F, Calabrese F, Luoni A, Shahid M, Racagni G, Riva MA. The AMPA receptor potentiator Org 26576 modulates stress-induced transcription of BDNF isoforms in rat hippocampus. *Pharmacol Res.* 1 févr 2012;65(2):176-81.
79. Li X, Tizzano JP, Griffey K, Clay M, Lindstrom T, Skolnick P. Antidepressant-like actions of an AMPA receptor potentiator (LY392098). *Neuropharmacology.* 1 juin 2001;40(8):1028-33.
80. Lynch G. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. *Curr Opin Pharmacol.* 1 févr 2006;6(1):82-8.

81. Froger N. Potentialités thérapeutiques des neurostéroïdes en psychiatrie. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(3-4):131-40.
82. Lamb YN. Ganaxolone: First Approval. *Drugs*. 1 juin 2022;82(8):933-40.
83. Kolar D. Scopolamine as a Potential Treatment Option in Major Depressive Disorder - A Literature Review. :6.
84. Rigal A, Mouchabac S, Peretti CS. Intérêt d'un traitement par scopolamine dans les troubles dépressifs. *L'Encéphale*. 1 déc 2016;42(6):568-73.
85. Union des Pharmaciens de Bruxelles (UPB-AVB). Entretiens d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments (BUM) [Internet]. 2017 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://upb-avb.be/assets/ENM-dossier-a9b266c6.pdf>
86. Ameli. Évaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-de-prescription-et-formalites/medicaments-et-dispositifs/medicaments>
87. Blanc JV, Nuss P, Curt F, Bruno N. Adhésion et représentations des antidépresseurs chez des patients hospitalisés pour épisode dépressif majeur. *Eur Psychiatry*. nov 2014;29(S3):649-50.
88. Tremblay P, Garnier C. Une étude des représentations sociales de la dépression chez les patients, les professionnels et les étudiants à travers les enjeux entourant son traitement. *Cah Int Psychol Soc*. 2013;Numéro 97(1):39-67.
89. Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Soc Adm Pharm*. 1 avr 2018;14(4):321-31.
90. Millepertuis - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>
91. Résumé des caractéristiques du produit - MILDAC 300 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61930096&typedoc=R>
92. de Melo Guerra Ribas R, Oliveira D, da Silva P, Martins H, de Moraes J, Silva M, et al. The different roles of *Griffonia simplicifolia* in the treatment of depression: a narrative review. *Jpn J Complement Altern Med*. 16 juin 2021;14:167-71.
93. Brekhman II, Dardymov IV. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol*. 1969;9:419-30.
94. Lehmann H, Pabst JY. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Ann Pharm Fr*. 1 janv 2016;74(1):49-60.

95. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Herbs [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/index_alpha
96. Xu W, Zhang T, Wang Z, Liu T, Liu Y, Cao Z, et al. Two potent cytochrome P450 2D6 inhibitors found in *Rhodiola rosea*. *Pharm - Int J Pharm Sci*. 2 déc 2013;68(12):974-6.
97. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
98. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale*. 1 févr 2018;44(1):67-74.
99. Reflorir ou faire florir : C'est quoi les probiotiques et les prébiotiques ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/reflorir-ou-faire-florir-c-est-quoi-probiotiques-et-prebiotiques/>
100. Fond G, Boyer L. Microbiote et dépression : une piste thérapeutique prometteuse. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 sept 2019;177(7):695-7.
101. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. août 2016;8(8):483.
102. Probiotiques - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
103. Santé Publique France. Dépression et anxiété [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>
104. G M. Journées DIM en psy du 16/06/10 : les slides [Internet]. Le Département d'Information Médicale : DIM. 2010 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.departement-information-medical.com/blog/2010/09/29/journees-dim-en-psy-du-160610-les-slides/>
105. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1979;134:382-9.
106. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1960;23:56-62.
107. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2003;54(5):573-83.
108. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1961;4(6):561-71.

109. Le questionnaire BDI [Internet]. IEDM. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/le-questionnaire-bdi/>

ESKETAMINE DANS LA DEPRESSION : DE NOUVELLES OPPORTUNITES DE TRAITEMENT ET ROLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS

Auteur : GIMENO-BLAISE Alis

Directeur de thèse : SAINTE-MARIE Yannis

Lieu et date de soutenance : Soutenue le 12 mai 2023 à la faculté de pharmacie de Toulouse

RESUME :

L'association de psychothérapies et de médicaments antidépresseurs permet de soigner la dépression et d'éviter la survenue de nouveaux épisodes dépressifs. Cependant, le délai d'action des antidépresseurs est long et ils sont inefficaces pour un tiers des patients. Or, les chercheurs découvrent dans les années 2000, les effets antidépresseurs rapides et efficace sur les dépressions résistantes de la kétamine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate. Depuis, plusieurs molécules sont à l'étude ciblant différents éléments de la transmission glutamatergique. Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la bonne observance des traitements, ce qui est indispensable pour une bonne prise en charge de la dépression et pour une efficacité optimale des traitements antidépresseurs oraux associés au Spravato® (eskétamine).

ESKETAMINE IN DEPRESSION: NEW TREATMENT OPPORTUNITIES AND ROLE OF THE PHARMACIST IN SUPPORTING PATIENTS.

ABSTRACT :

The combination of psychotherapies and antidepressant drugs can treat depression and prevent the occurrence of new depressive episodes. However, antidepressants take a long time to act and they are ineffective for a third of patients. Yet, researchers discovered in the 2000s the rapid and effective antidepressant effects on resistant depression of ketamine, a non-competitive antagonist of NMDA glutamate receptors. Since then, several molecules have been studied targeting different elements of glutamatergic transmission. The pharmacist plays an important role in the good observance of treatments, which is essential for good management of depression and for optimal effectiveness of oral antidepressant treatments associated with Spravato® (eskétamine).

MOTS-CLES : Kétamine - Eskétamine - Dépression - Dépression résistante - Spravato

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'état de docteur en pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,
35 chemin des Maraichers, 31400 Toulouse.