Université de Lille 2
Année Universitaire 2011/2012

Faculté des sciences pharmaceutiques
et biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 15 mars 2012
Par M^elle Hélène SOOTS

L'agomélatine (Valdoxan®), une innovation thérapeutique parmi les antidépresseurs ?

Membres du jury :

Président :
Monsieur Michel LUYCKX,
Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille II

Assesseur :
Monsieur Philippe CHAVATTE,
Professeur de Chimie Thérapeutique, Université de Lille II

Membre extérieur :
Madame Nicole THOUATI,
Docteur en pharmacie à Wasquehal

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64

Université Lille 2 Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire

Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur

Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Jury

Monsieur Luyckx, merci de m'avoir accompagnée tout au long l'écriture de cette thèse. Monsieur Chavatte, c'est un peu grâce à vous si j'ai un sujet de thèse, je vous remercie d'accepter de juger mon travail. Nicole, tu as accompagné mes premiers pas à l'officine, aujourd'hui je suis fière de te compter dans mon jury

A mes professeurs

Merci à tous ceux qui au cours de ces années m'ont transmis un savoir dont je suis fière aujourd'hui.

A mes grands-pères

Cette thèse est dédiée à deux grands Hommes, Monsieur Jacques Vandenostende et Monsieur le Professeur Georges Soots. Le premier pour m'avoir transmis sa passion des Arts et sa philosophie générale sur la vie, le second pour m'avoir transmis son amour de l'apprentissage, le plaisir de se cultiver et que la science n'est rien sans la Passion.

A mes parents, à Adeline

Merci d'avoir fait de moi ce que je suis.
Adeline, merci d'être tout ce qu'une grande sœur doit être.

A Olivier

Merci de partager cette grande aventure avec moi. Pour ta présence et ton Amour.

A mes amis

Ces six années passées au sein de la faculté de pharmacie n'auraient rien été sans les vous. Alors à Alice, Pauline, Les Maries, Angélique, Lucile, Pierre et Adélaïde. Merci pour votre amitié et votre folie.

A mes tout premiers collègues

Je remercie Monsieur Danjou et toute l'équipe de la pharmacie du centre : Nicole, Jean-Marc, Samuel, Julien, Nadège et Fabienne, qui m'ont fait découvrir les joies d'exercer en officine.

A ma maitre de stage

Madame Gaulthier, merci à vous et à toute votre équipe de m'avoir accueilli dans votre officine.

Sommaire

SOMMAIRE **8**

INTRODUCTION **11**

I. LA DEPRESSION CARACTERISEE **12**

INTRODUCTION, HISTORIQUE DE LA DEPRESSION **12**
I.1. QU'EST CE QUE LA DEPRESSION ? 13
I.1.1. Définition 13
I.1.2. Etiologies de la dépression caractérisée 15
I.1.2.1. Découverte des mécanismes physiopathologiques de la dépression 16
I.1.2.1.1. La réserpine, ébauche de la théorie mono-aminergique 16
I.1.2.1.2. Antituberculeux et mono-amines, une piste à suivre 16
I.1.2.1.3. Premier imipraminique 17
I.1.2.2. La théorie mono-aminergique 17
I.1.2.3. Autres facteurs intervenant dans la dépression 17
I.2. DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION CARACTERISEE 18
I.2.1. Établissement d'un diagnostic selon le DSM-IV 19
I.2.2. Établissement d'un diagnostic selon la CIM-10 20
I.2.3. Utilisation des échelles de sévérité 21
I.3. UTILISATION D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DANS LA DEPRESSION 21
I.4. ANTIDEPRESSEURS EXISTANTS SUR LE MARCHE DE NOS JOURS 21
I.4.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques 22
I.4.2. inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) 24
I.4.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) 24
I.4.4. Les inhibiteurs non sélectifs et non spécifiques des Monoamine-Oxydases (IMAO) 25
I.4.5. Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques des Monoamine-Oxydases-A et réversibles 26
I.4.6. Résumé des mécanismes d'actions 27
I.4.7. Antidépresseurs atypiques 28
I.5. COMPLEXITE DES MECANISMES D'ACTION THERAPEUTIQUE DES ANTIDEPRESSEURS 28
I.6. LES POINTS FAIBLES DES ANTIDEPRESSEURS ACTUELS 29
CONCLUSION **30**

II. L'AGOMELATINE **31**

INTRODUCTION **31**
II.1. PRESENTATION DE LA MOLECULE, CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE 31
II.1.1. Rappels sur la sérotonine et la mélatonine 32
II.1.1.1. La sérotonine 32
II.1.1.1.1. Biosynthèse 32
II.1.1.1.2. Rôles de la sérotonine à différents niveaux 33
II.1.1.1.3. Régulation de l'action sérotoninergique 35
II.1.1.1.4. Les récepteurs de la sérotonine 36
II.1.1.1.5. Liens entre antidépresseurs et système sérotoninergique 38
II.1.1.2. La mélatonine 38
II.1.1.2.1. Biosynthèse 39
II.1.1.2.2. Régulation de la sécrétion mélatoninergique 40
II.1.1.2.3. Rôle dans la régulation de l'horloge interne 41
II.1.1.2.4. Mélatonine et dépression saisonnière 42
II.1.1.2.5. Autres fonctions physiologiques de la mélatonine 43
II.1.1.2.6. Les récepteurs à la mélatonine 44
II.1.1.2.7. La mélatonine dans le marché du médicament 46

II.1.1.2.8. Agonistes mélatoninergiques 47
II.1.2. L'agomélatine, de la découverte à l'exploitation 48
II.2. ETUDES DE L'ACTIVITE DE L'AGOMELATINE 50
II.2.1. Etudes précliniques 50
II.2.1.1. Démonstration de l'activité antidépressive en utilisant le modèle animal 50
II.2.1.2. Mécanismes pharmacologiques expliquant l'activité de l'agomélatine 51
II.2.1.2.1. Agonisme des récepteurs MT1 et MT2 51
II.2.1.2.2. Antagonisme des récepteurs $5HT_2C$ 52
II.2.1.3. Données de sécurité précliniques 55
II.2.2. Etudes de phases I 56
II.2.3. Etudes de phase II 57
II.2.4. Etudes de phase III 58
II.2.4.1. Etudes cliniques à court terme versus placebo 58
II.2.4.2. Etudes cliniques de maintien de l'efficacité versus placebo 59
II.2.4.3. Etudes cliniques versus comparateur actif 61
II.2.4.3.1. Etude versus fluoxétine 61
II.2.4.3.2. Etude versus la sertraline 63
II.2.4.3.3. Etude versus venlafaxine 64
II.2.5. Etudes de phase IV 66
II.3. PHARMACOCINETIQUE DE L'AGOMELATINE 67
II.3.1. Pharmacocinétique « générale » 67
II.3.1.1. Absorption 67
II.3.1.2. Distribution 68
II.3.1.3. Métabolisation 68
II.3.1.4. Elimination 68
II.3.2. Modification de la pharmacocinétique 68
II.4. EFFETS INDESIRABLES DE L'AGOMELATINE 69
II.4.1. Comparaison avec les effets indésirables des autres antidépresseurs 69
II.4.2. Effets indésirables de l'agomélatine 70
II.4.2.1. Au niveau du système nerveux 70
II.4.2.2. Au niveau oculaire 70
II.4.2.3. Au niveau gastro-intestinal 70
II.4.2.4. Au niveau de la peau et du tissu sous cutané 70
II.4.2.5. Au niveau musculosquelettique 71
II.4.2.6. Au niveau général 71
II.4.2.7. Au niveau hépatobiliaire 71
II.4.2.8. Au niveau psychiatrique 71
II.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI 71
II.5.1. Chez l'enfant et l'adolescent 71
II.5.2. Chez la personne âgée 71
II.5.3. Chez le patient maniaque 72
II.5.4. Chez le patient suicidaire 72
II.5.5. Sur la fonction hépatique 72
II.5.6. Chez la femme enceinte ou allaitant 73
II.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS 73
II.6.1. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 1A2 73
II.6.2. Les inhibiteurs modérés du cytochrome P450 1A2 74
II.6.3. Effets de l'agomélatine sur d'autres médicaments 74
II.6.3.1. Molécules métabolisées par les CYP450 74
II.6.3.2. Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques 74
II.6.3.3. Médicaments susceptibles d'êtres prescrits avec de l'agomélatine 74
II.6.4. Autres interactions 75
II.6.4.1. Interaction avec l'alcool 75
II.6.4.2. Interaction avec l'électro convulsivothérapie (ECT) 75

CONCLUSION **76**

III. L'AGOMELATINE, INNOVATION THERAPEUTIQUE OU ESPOIR DEÇU ? **77**

INTRODUCTION **77**
III.1. AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL OU CONFLIT D'INTERET ? 77
III.1.1. Le Mediator® 77
III.1.2. Reproches faits au Valdoxan® 78
III.2. AVIS CONCRETS : DU PROFESSIONNEL DE SANTE AU PATIENT 80
III.2.1. L'avis de médecins prescripteurs 80
III.2.1.1. Médecins Lillois 80
III.2.1.2. Docteur P. Lemoine 81
III.2.2. L'avis d'un chercheur 81
III.2.3. L'avis des patients 81
III.3. CONCLUSION 83

BIBLIOGRAPHIE **85**

ANNEXES **88**

Introduction

Durant la cinquième année de mes études de pharmacie, également nommée « année hospitalo-universitaire », j'ai eu la chance d'être externe en pharmacie à l'hôpital Fontan, unité consacrée aux maladies psychiatriques au sein du CHR de Lille.

Je me posais alors beaucoup de questions sur la médecine psychiatrique. En particulier sur la place du médicament dans celle ci : Peut on guérir une maladie « mentale » par des molécules chimiques ?

Je disposais alors de quelques bribes de réponses, je savais déjà que la réponse à la question est une sorte de « oui mais non » tout au plus.
On peut aujourd'hui stabiliser ces pathologies grâce, entre autres, aux médicaments. Mais peut être aussi les guérir définitivement ?

Sachant que dans un futur proche je devrai écrire une thèse, je décide d'orienter mon travail vers les antidépresseurs. En effet, j'ai déjà eu l'occasion de faire un simple constat à l'officine: Les français sont dépressifs, ou du moins grands consommateurs d'antidépresseurs.

En Mai 2010, mes collègues de la filière industrie organisent une conférence sur les innovations thérapeutiques de l'année en cours. Je découvre alors l'agomélatine ou Valdoxan®, un antidépresseur découvert dans ma faculté, unique par son mode d'action, un véritable espoir sur le marché des antidépresseurs !

Mon sujet est alors tout trouvé, cette agomélatine est-elle vraiment une révolution ? Est elle capable de venir à bout de cette pathologie qui, selon l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) toucherait près de 20% des français au cours de leur vie ? Ou n'est-elle qu'une énième nouvelle molécule, différente par son mode d'action mais pas par son efficacité?

Pour tenter de répondre à ces questions, ma thèse est divisée en trois parties. Dans la première, je reviendrai sur la dépression caractérisée, afin d'en comprendre les risques, les symptômes, les mécanismes. J'évoquerai également les antidépresseurs présents sur le marché afin de comprendre leurs différences avec notre molécule. Ensuite je présenterai l'Agomélatine, son parcours du laboratoire à l'officine, son mode d'action, ainsi que ses principales caractéristiques et ses effets sur l'être humain. Enfin je répondrai à la problématique grâce à l'avis de patients, de médecins et de chercheurs qui ont bien voulu me confier leurs expériences.

I. La dépression caractérisée

Introduction, historique de la dépression

Désignée comme « maladie du XXIème siècle », la dépression n'est pourtant pas une pathologie d'apparition récente. En effet elle fait partie des préoccupations humaines depuis l'antiquité : certains textes égyptiens, datant de plus de 2000 ans avant Jésus Christ, évoquent un fléchissement de l'âme et le caractère maladif de celui ci[1].
Homère dans le chant VI de l'Iliade, parle du personnage Béllerophon, en ces termes : « Il errait seul dans la plaine d'Aléios, le cœur dévoré de chagrin, évitant les traces des hommes »[2]. Il semble alors évoquer un état de tristesse et d'isolement typique de la dépression telle qu'elle est définie aujourd'hui.
Dans les Aphorismes, Hippocrate décrit et théorise la pathologie dépressive par sa « théorie des humeurs »: la santé serait un équilibre entre différents fluides dont la « bile noire » qui pourrait être à l'origine du terme « mélancolie » encore utilisé de nos jours pour décrire le syndrome dépressif.
Toujours dans l'antiquité Galien reprend cette idée de mélancolie et en propose une série de traitements : pharmaceutiques, médicaux, philosophiques, religieux ou même moraux…
Le fait d'envisager le traitement ancre le fait que la dépression, ou mélancolie, est belle et bien une pathologie, que l'on tente de soigner.

Les idées n'évoluèrent pas jusqu'au XXème siècle. Bien que le rôle du cerveau dans la pathologie dépressive ait été une idée souvent avancée, ce n'est qu'en 1957 par le hasard de diverses expérimentations qu'on découvre la possibilité d'un traitement médicamenteux relevant l'humeur (un traitement antidépresseur).
La découverte des antidépresseurs conduira à l'élaboration de la théorie mono-aminergique (qui sera développée plus loin) et à la mise en avant du rôle de la neurobiologie dans la dépression.

Puisque cette pathologie semble si ancienne, pourquoi est elle au cœur des débats de santé publique actuels ?

Certainement parce que la psychiatrie est aujourd'hui reconnue et occupe une part importante en terme de santé.
Première pathologie psychiatrique, la prévalence de la dépression a été multipliée par 6 depuis 1970[3]. Cette augmentation concerne surtout les jeunes adultes (20 à 29 ans). Plusieurs hypothèses ont été avancées devant l'explosion de ce mal-être : pression sociale trop forte, chômage et crise économique, jeunesse sans limite et désabusée…

Cependant l'avènement des antidépresseurs peut également être vu comme cause de l'augmentation des syndromes dépressifs, il est en effet plus facile de définir une maladie comme telle s'il en existe un traitement.
Ce recours aux antidépresseurs semble parfois alarmant. En effet selon une étude publiée en janvier 2004 par le Ministère de la Santé, les ventes d'antidépresseurs ont été multipliées par 6,7 entre 1980 et 2001 en France, alors que les ventes globales de médicaments étaient multipliées par 2.7 pendant la même période[4]. Et il est à noter que ce chiffre ne cesse d'augmenter.

Cette utilisation, parfois injustifiée, peut être due à la « dictature du médicament », ainsi qu'à la recherche de « l'effet miracle » par le patient. Bien évidemment l'effet miracle n'existe pas, car la pathologie dépressive est le résultat de l'interférence de différents facteurs. Sa prise en charge doit donc faire intervenir différents domaines. Dans cette partie, mon but sera d'exposer les étiologies de la dépression, de tenter de la définir, car il s'agit bel et bien d'une pathologie complexe, variant selon l'individu qui en souffre.
J'en viendrai également à la manière reconnue de nos jours à en faire le diagnostic et je finirai par exposer les différents antidépresseurs existants sur le marché.

I.1. Qu'est ce que la dépression ?

I.1.1. Définition

Dite « mélancolie grave » au siècle dernier, le terme « dépression » de nos jours est un raccourci de langage pour évoquer la « dépression majeure » ou « dépression caractérisée ». Bien que cela soit réellement limité on pourrait dire que la dépression caractérisée est celle que soignent les antidépresseurs.

La dépression est avant tout une pathologie, un trouble de l'humeur, dont le malade va souffrir aussi bien sur un plan physique que moral.
Elle touche les enfants (la symptomatologie et la prise en charge seront alors très différentes), les adultes jeunes et moins jeunes et selon certaines études une forme de dépression pourrait même être mise en évidence chez le nourrisson !

C'est à la dépression de l'adulte que nous nous intéresserons car c'est celle-ci qui est concernée par les traitements antidépresseurs médicamenteux.

Selon une enquête INPES datant de 2005, on estime à 19% le nombre de français qui ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie[5].

Cette pathologie touche davantage les femmes que les hommes et dans l'ensemble on la retrouve plus communément chez les personnes ayant entre 35 et 44 ans (bien que les différences de pourcentages avec les autres classes d'âge soient faibles). (Figure 1)

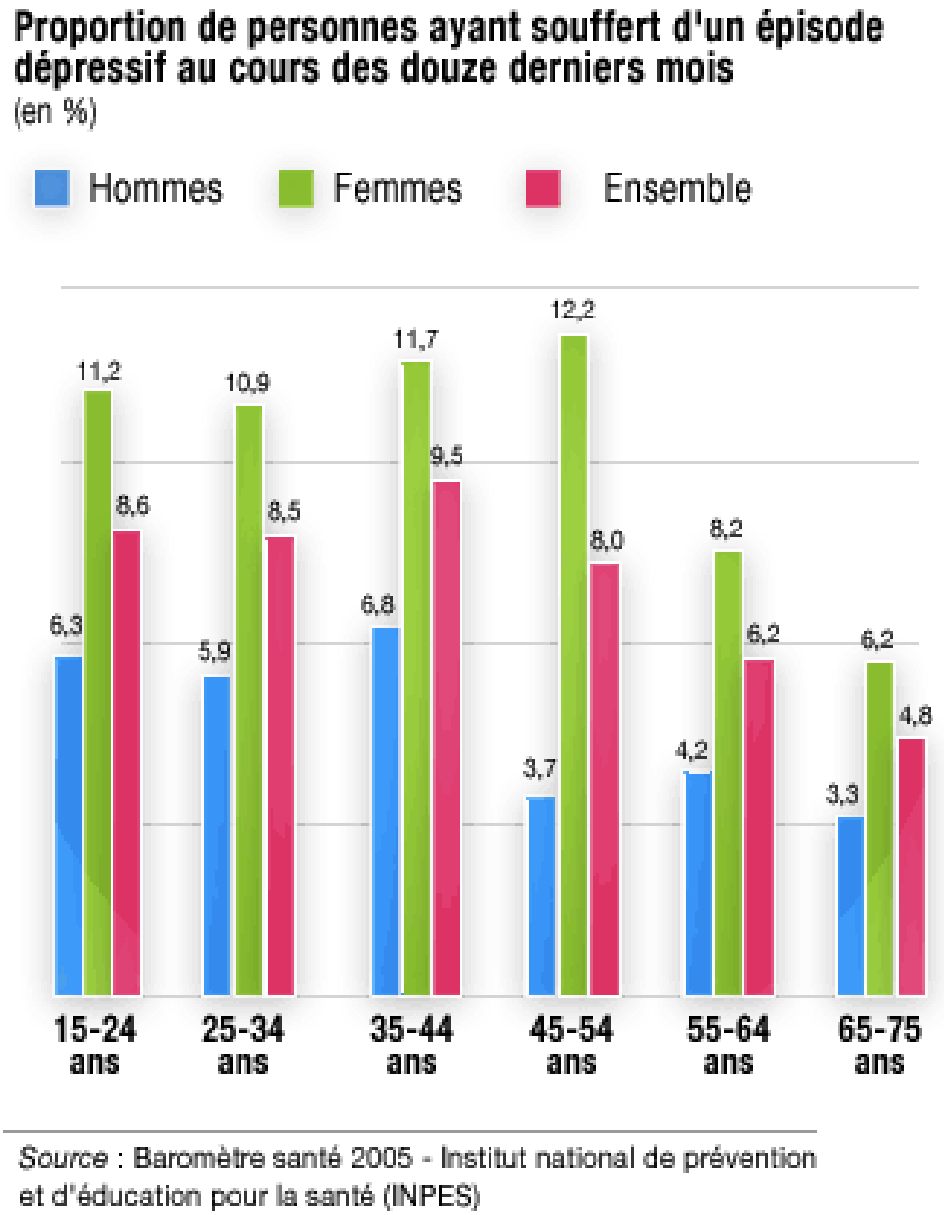


Figure 1 : Visualisation de la répartition de la population dépressive en fonction du sexe et de l'âge[6]

Les conséquences d'une dépression peuvent être graves, le risque principal étant le suicide. En effet la dépression représente la troisième cause de mortalité précoce après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Le risque suicidaire survient en particulier lorsque la dépression est non traitée ou non diagnostiquée. La dépression est en fait la première cause de suicide : on l'estime responsable de 70% des suicides[7]. Il existe également un risque de passage à la chronicité lorsque l'on n'observe aucune amélioration de la symptomatologie sur une durée de deux ans.

La dépression peut également être responsable d'une invalidité lourde pour le patient (il s'agit de l'une des premières causes d'arrêt de travail dans les pays occidentaux). Comme on peut le voir sur le tableau 2, selon les projections de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour 2020 la dépression occupe une place particulière sur le poids global des affections en terme d'années de vie vécues avec une incapacité.

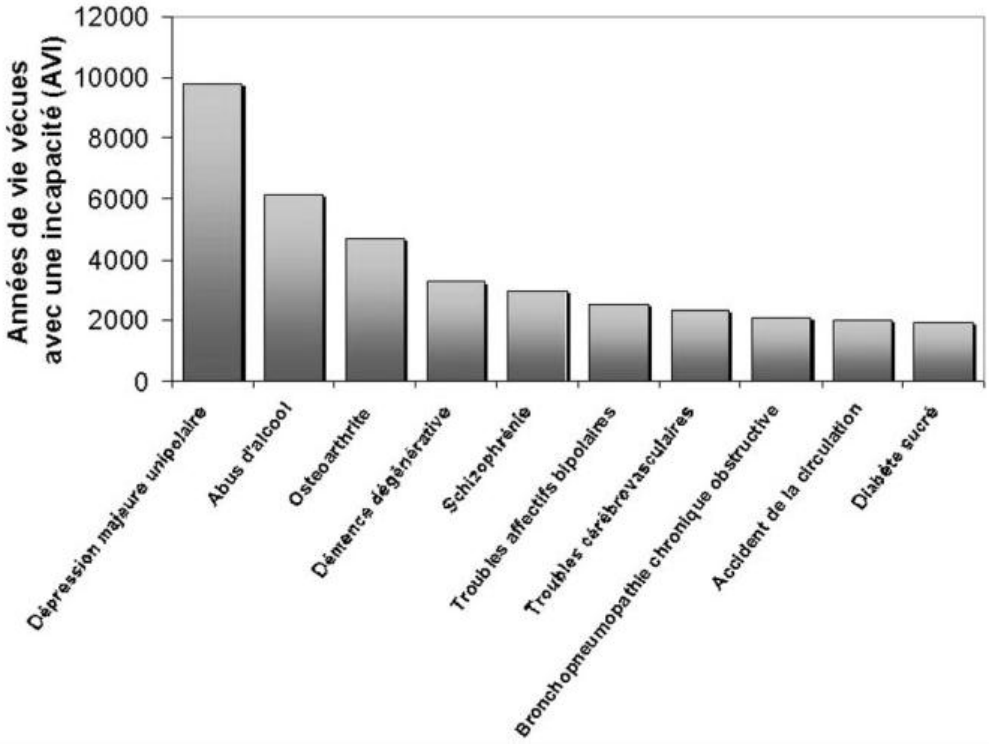


Figure 2 : Prévalence des affections à l'origine des années vécues en mauvaise santé ou en incapacité au niveau mondial[8].

Il est donc important de ne pas prendre cette pathologie à la légère. Il est également primordial de bien la définir afin de ne pas la confondre avec la « déprime ».

La déprime est un néologisme qui désigne un état de mal passager. Elle peut être un signe précurseur, l'amorce, d'une dépression mais ne doit en aucun cas être traitée comme telle. C'est cette banalisation et cette confusion des termes qui entrainent parfois l'abus et le mésusage des antidépresseurs que nous évoquions plus tôt.

I.1.2. Etiologies de la dépression caractérisée

Afin de bien cerner cette pathologie, il faut d'abord saisir ce qui peut déclencher la dépression caractérisée :
La dépression caractérisée survient lorsque le malade est soumis à l'interférence de divers facteurs. Il n'existe pas un mécanisme expliquant la dépression mais une association de mécanismes. Ainsi sont mis en cause des facteurs psychologiques, physiques, biologiques, neuropsychiques, génétiques et sociologiques.

Ce qui nous intéresse ici est la partie « neuroscience » ou la « physiopathologie » de la dépression. En effet c'est sur cette cause que les antidépresseurs agissent.

I.1.2.1. Découverte des mécanismes physiopathologiques de la dépression

Avant l'avènement des antidépresseurs la dépression a connu divers traitements empiriques fondés sur les effets calmants et euphorisants de l'opium sous forme d'une teinture : le *laudanum de Sydenham,* ainsi que sur les effets stimulants des amphétamines. La thérapie électro convulsive avait également ses adeptes.
Grâce à trois découvertes décisives, à l'origine des antidépresseurs utilisés aujourd'hui, ces thérapies disparaitront progressivement (du moins dans l'indication de traitement de la dépression).

I.1.2.1.1. La réserpine, ébauche de la théorie mono-aminergique

Au début des années cinquante la réserpine (un alcaloïde issu de *Rauwolfia Serpentina*) est instaurée comme traitement de l'hypertension. On remarque alors qu'elle induit un fléchissement de l'humeur chez les patients traités.
Les études pharmacologiques révèlent alors que la réserpine se fixe sur les vésicules contenant la noradrénaline et la sérotonine au niveau des terminaisons présynaptiques, empêchant ainsi la libération de ces deux neurotransmetteurs dans la fente synaptique neuronale.
La réserpine induisant à la fois la déplétion des stocks en sérotonine et en noradrénaline et une baisse de l'humeur : il en fut déduit que l'état dépressif pourrait être dû à un défaut de transmission synaptique de certaines amines cérébrales. Cette idée, bien que simpliste, pose les bases de « la théorie mono-aminergique » de la dépression.[9]

I.1.2.1.2. Antituberculeux et mono-amines, une piste à suivre

C'est en 1957 qu'un psychiatre new-yorkais découvre qu'un analogue de l'isoniazide (utilisé comme antituberculeux) possède des effets sur l'humeur des patients tuberculeux traités. Cet analogue est l'iproniazide, aujourd'hui commercialisé sous le nom de Marsilid® comme antidépresseur.
Il a la capacité d'inhiber irréversiblement un groupe d'enzymes du système nerveux : les Mono-Amine-Oxydases (MAO). Enzymes dégradant les monoamines cérébrales ou « catécholamines » : la Noradrénaline, la Dopamine et la Sérotonine. Ces catécholamines sont des neurotransmetteurs.[10]

Cette découverte vient renforcer l'hypothèse : il y aurait bien un lien entre monoamines cérébrales et l'humeur.

> « *A l'intérieur de l'histoire des inhibiteurs de monoamines oxydases réside non seulement le secret du traitement de la dépression mais aussi la clé qui nous permettra de parvenir à sa cause et à sa prévention. Une porte est en train de s'ouvrir* »[72]

En effet, la porte de la recherche d'un traitement antidépresseur est alors ouverte. Et aujourd'hui encore personne ne songe à la refermer !

I.1.2.1.3. Premier imipraminique

Presque simultanément, en Suisse, Roland Kuhn, un autre psychiatre, découvre que l'imipramine (un composé tricyclique) testée alors en clinique pour son potentiel antihistaminique et antipsychotique, possède un effet antidépresseur. Or les tricycliques ont eux aussi une action sur les monoamines cérébrales : ils en empêchent la recapture entrainant ainsi une augmentation de leur concentration dans la fente synaptique.[11]

Ces découvertes vont entrainer une série de recherches qui aboutiront à l'élaboration de la théorie mono-aminergique. Cette théorie est utilisée pour décrire la physiopathologie de la dépression.

I.1.2.2. La théorie mono-aminergique

En effet on déduit des observations précédentes que l'augmentation des concentrations en catécholamines dans le système nerveux (par l'inhibition de leur dégradation ou leur recapture) conduit à une amélioration de l'humeur.

Les troubles de l'humeur seraient donc dus à une diminution globale de l'homéostasie des neurotransmetteurs centraux (en particulier la sérotonine et la noradrénaline). Finalement on peut dire que ce sont les propriétés des drogues employées qui ont conduit à proposer des mécanismes neurochimiques pour expliquer les perturbations de l'humeur.
D'ailleurs, il a été plus tard démontré qu'une baisse en Sérotonine entrainait une perte de sommeil ainsi qu'une diminution de l'appétit. De même qu'une baisse en Noradrénaline influait sur la perte d'énergie, le défaut d'attention et le manque de plaisir.
Ces états sont caractéristiques d'un fléchissement de l'humeur et d'une dépression, on a donc bien un lien de causalité entre catécholamines et dépression.
Quand à la dopamine, elle aussi semble impliquée dans le syndrome dépressif. Il faut savoir que les régulations aboutissant à l'homéostasie des catécholamines sont fortement imbriquées. Ainsi on sait aujourd'hui que les molécules augmentant l'activité dopaminergique potentialisent les effets des antidépresseurs. De même que certains antidépresseurs jouant par exemple directement sur le taux de sérotonine, comme la fluoxétine (Prozac®) augmentent également les concentrations extracellulaires de dopamine.

I.1.2.3. Autres facteurs intervenant dans la dépression

Comme il a été dit, la dépression n'est pas la résultante d'une seule cause. La biochimie en est une, mais selon d'autres recherches, l'hérédité ainsi que l'entourage du malade en seraient des facteurs déclenchants. Ainsi les personnes dont les parents proches souffrent ou ont souffert de dépression présenteront un risque plus élevé d'en souffrir à leur tour[12].

Certaines recherches penchent donc vers une étiologie génétique de la dépression. En effet, bien que les arguments ne soient pas aussi forts que pour la schizophrénie par exemple, les taux de concordance entre jumeaux homozygotes sont similaires[13] (Dans la dépression, si l'un des jumeaux est diagnostiqué atteint de la pathologie, le second le sera aussi dans 50% des cas[14]).

L'environnement joue également son rôle : un contexte familial difficile ou compliqué, des problèmes financiers mais également la saison (certaines personnes souffrant de « dépressions saisonnières » récurrentes chaque année lorsque l'ensoleillement devient plus faible).

Des traumatismes, plus ou moins importants, vécus dans l'enfance auront aussi leur importance.

Aussi certaines pathologies peuvent être considérées comme facteurs de risque d'une dépression. Ainsi un malade atteint de la maladie de Parkinson, ayant subit un Accident Vasculaire Cérébral, souffrant de diabète, d'un cancer ou encore d'hypothyroïdie sera plus enclin à développer un trouble dépressif.

Enfin les causes iatrogènes et toxiques ne sont pas à exclure, certains médicaments ou certaines drogues peuvent avoir à plus ou moins long terme un effet dépressogène.[71]

Puisque la dépression semble varier d'un sujet à l'autre, selon les différents facteurs auquel il est soumis, comment la diagnostiquer ?

I.2. Diagnostic de la dépression caractérisée

La dépression se caractérise par un syndrome dépressif dit majeur ou caractérisé (phase d'abaissement, de ralentissement psychique et moteur).
Le syndrome dépressif est en fait constitué d'un ensemble de troubles communément appelés « troubles de l'humeur » On remarque en fait un changement massif, durable et fixe de l'humeur du patient.
Il existe plusieurs classifications de la dépression, ce qui s'explique par l'hétérogénéité des formes psychopathologiques de la maladie dépressive.

Le diagnostic de la pathologie dépressive et purement clinique. Pour le poser on fait appel à des échelles spécifiques. Le diagnostic sera orienté par les signes psychiques, cognitifs et somatiques, mais également par les antécédents familiaux du patient ainsi que par le contexte qui l'entoure.

On peut mettre en avant deux classifications: le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuel, 4ème révision), qui est un outil de classification des troubles mentaux venant des Etats-Unis, écrit par l'association américaine de psychiatrie[15] et le CIM-10 (Classification Internationale des Maladies 10ème révision) qui est un codage de l'ensemble des maladies et traumatismes, publié par l'OMS[16].

Ces deux classifications se limitent à la description des signes et des symptômes de la dépression caractérisée. Elles permettent de nos jours d'en poser le diagnostic.

I.2.1. Établissement d'un diagnostic selon le DSM-IV

Le DSM-IV a pour but de parvenir à des critères diagnostiques précis en psychiatrie en éliminant l'interprétation dans la démarche de l'établissement d'un diagnostic. Les critères intervenants sont les caractéristiques descriptives du symptôme visé, sa fréquence ou sa durée, l'âge auquel il est apparu et les critères d'exclusions basés sur la présence d'autres diagnostics. Un nombre de symptômes minimum sera nécessaire pour que le diagnostic soit posé. Dans le cas de la dépression certains symptômes seront obligatoires.

Le diagnostic est donc aujourd'hui posé selon le DSM-IV de la façon suivante :

Le patient doit présenter au moins cinq de ces neufs symptômes pendant une même période d'une durée de deux semaines minimum.
Au moins un de ces cinq symptômes doit être soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir[17] :

- humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours évoqués par le malade (se manifestant par exemple par des pleurs). Sensation que « tout s'écroule, seul le malheur devient certitude »
- diminution marquée de l'intérêt et du plaisir voir anhédonie (incapacité constante à éprouver du plaisir) pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (cette perte d'intérêt peut être signalée par le sujet lui même ou observée par son entourage)
- modification de l'appétit avec perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple, modification du poids corporel de 5% en l'espace d'un mois)
- insomnie ou hypersomnie presque chaque jour
- agitation ou ralentissement au niveau psychomoteur presque tous les jours (constatés par l'entourage, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)
- fatigue et perte d'énergie (apathie) presque tous les jours
- sentiment de culpabilité, perte de confiance, dévalorisation de soi excessive ou inappropriée (parfois délirante) presque tous les jours
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours
- pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes, scénarisées ou non. Tentative de suicide.[18]

Ces symptômes doivent traduire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel. Ils ne doivent pas être imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une affection médicale générale (comme l'hypothyroïdie qui peut déclencher un ralentissement moteur et une prise de poids). Enfin ils ne doivent pas avoir été déclenchés par un deuil récent.

En dehors de ces critères décrits, d'autres indices peuvent permettre le diagnostic : le faciès du patient change, il devient cerné, ridé. Le discours est monotone et peu spontané. On constate également souvent une anxiété, une difficulté à concevoir l'avenir, des phobies peuvent s'installer ainsi que des troubles somatiques comme des gastralgies voir même des colopathies dans certains cas. Dans la perte de plaisir le patient évoque aussi des troubles de sa libido, la difficulté à avoir une vie sexuelle (perte d'envie, frigidité, impuissance…).

On peut différencier les critères évoqués ci dessus en trois groupes :

- Critères de sévérité de la pathologie comme les idées suicidaires
- Critères somatiques objectifs comme les troubles du sommeil et de l'alimentation
- Critères dans l'histoire de la maladie : absence de troubles de la personnalité dans le passé, antécédents de réponses favorables aux thérapeutiques.

En utilisant ces groupes on pourra ainsi déterminer le degré de sévérité ainsi que la prise en charge à effectuer (proposition d'un traitement antidépresseur au patient, choix de cet antidépresseur en fonction de ses troubles somatiques)

I.2.2. Établissement d'un diagnostic selon la CIM-10

Dans la CIM-10, le chapitre V est consacré aux troubles de l'humeur dont la dépression. Ce chapitre offre une définition des symptômes de l'épisode dépressif qui correspond aux critères énoncés par le DSM-IV :

« Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits "somatiques", par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido. Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère »[19]

Il est ensuite dit pour décrire l'épisode dépressif sévère (synonyme de majeur ou caractérisé) que ce dernier est un épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes mentionnés ci dessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes somatiques sont habituellement présents.
Ainsi les deux classifications se rejoignent sur les symptômes permettant le diagnostic d'une dépression.

I.2.3. Utilisation des échelles de sévérité

Pour déterminer la sévérité de la pathologie dépressive et ainsi le traitement adapté (psychanalyse, traitement médicamenteux voir hospitalisation) on utilise un système d'échelles qui selon les symptômes décrits donneront un score à la maladie. Les principales utilisées sont l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS).
L'exemple de l'échelle HAMD se retrouve en pièce jointe. **Annexe 1**

I.3. Utilisation d'un traitement médicamenteux dans la dépression

Le recours aux antidépresseurs aura lieu seulement si cinq des symptômes énoncés dans le DSM-IV sont présents. Si ce n'est pas le cas, l'utilisation d'homéopathie (Ignatia amara, Natrum muriaticum, Sedatif PC®…) ou de phytothérapie (millepertuis, euphytose®) pourra être conseillée et la délivrance pourra se faire sans ordonnance.

Si le diagnostic de dépression caractérisée est posé on pourra alors avoir recours aux antidépresseurs. Ces derniers seront prescrits par le médecin généraliste ou, dans le meilleur des cas, par un psychiatre (les antidépresseurs jouant surtout sur les symptômes de la dépression, si la cause de celle ci est profonde, un suivi psychiatrique régulier sera nécessaire afin de l'établir et de la soigner).
En effet, *« Il serait choquant d'imaginer qu'une action sur un plan puisse guérir un trouble dont l'origine se situerait sur un autre* »[20]

Quant au choix de l'antidépresseur prescrit il dépendra à la fois des habitudes de prescription du médecin mais également du profil symptomatique du malade, des syndromes cliniques existants, de leur degré de sévérité, des antécédents personnels du patient.

En effet on retrouve trois « types » d'antidépresseurs :
- les antidépresseurs psychostimulants seront utilisés dans les dépressions où prédominent l'inhibition motrice et l'asthénie
- les antidépresseurs sédatifs seront prescrits dans les formes anxieuses, agitées, à fort potentiel suicidaire et/ou avec manifestations somatiques ou névrotiques
- les antidépresseurs intermédiaires pourront, eux, être utilisés quand anxiété et inhibition sont intriquées

I.4. Antidépresseurs existants sur le marché de nos jours

Comme son nom l'indique la classe médicamenteuse des antidépresseurs a pour but de corriger des dérèglements dépressifs de l'humeur. On les nomme également thymoanaleptiques.
Il s'agit de stimulants psychiques (on parle de psychoanaleptiques) ayant pour but de relever l'humeur. Ils peuvent même parfois inverser l'humeur dépressive au delà de l'effet escompté, on parle alors d'inversion euphorique.
C'est pour contrer cette inversion qu'ils seront souvent associés à un tranquillisant ou un anxiolytique en début de traitement.

Ils sont à différencier des amphétamines qui, elles, jouent le rôle de stimulant de la vigilance tandis que les antidépresseurs sont des stimulants de l'humeur.

Les antidépresseurs possèdent donc une activité sur l'humeur triste : en la relevant ils définissent leur efficacité antidépressive. Certains seront actifs sur l'anxiété par leur action sédative, tandis que d'autres auront une action sur l'inhibition (activité psychotonique donc désinhibitrice).[18]

Les antidépresseurs ont donc pour principale indication le traitement de la dépression caractérisée.
Cependant il existe des extensions d'indications concernant d'autres pathologies psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles anxieux sévères (comme le syndrome agoraphobique avec accès de panique), certains troubles du comportement (par exemple les troubles du comportement alimentaire comme la boulimie ou l'anorexie mentale) ou encore les troubles bipolaires ou maniacodépressifs.

Dans le traitement de la dépression, l'intérêt principal des antidépresseurs sera de corriger la symptomatologie dépressive induisant des risques graves comme le suicide.

Tous les antidépresseurs existant sur le marché agissent sur les monoamines cérébrales mais n'interfèrent pas tous avec elles de la même manière (exceptés les antidépresseurs atypiques, dont les mécanismes d'action vis à vis du syndrome dépressif sont encore flous).

Ils ont tous une activité similaire sur l'humeur dépressive (une seule classe, celle des tricycliques, se différencie par une efficacité supérieure), le choix de la molécule se fera en fonction des symptômes que présente le patient. Les innovations en matière d'antidépresseurs portent non pas sur leur activité antidépressive mais sur les effets indésirables plus ou moins importants qui leur sont associés.

Si l'on classe les antidépresseurs par mécanisme d'action, on peut dire qu'il existait jusqu'alors six classes d'antidépresseurs. L'agomélatine (Valdoxan®) étant unique en son genre il en constitue à lui seul une septième (nous y reviendrons dans la seconde partie).

Selon ce classement, on retrouve:

I.4.1. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Dérivant de la découverte de Kuhn sur l'imipramine, ils agissent sur les trois monoamines cérébrales (sérotonine, noradrénaline et dopamine) en inhibant leur recapture. Cette recapture se faisant par transport actif sodium dépendant, les antidépresseurs tricycliques vont inhiber ce transport et ainsi augmenter la transmission aminergique. En effet en augmentant la durée de vie des monoamines dans la synapse, on permet à ces dernières de stimuler plus longuement leurs récepteurs post-synaptiques afin de transmettre le message.

Sur le marché, aujourd'hui on peut citer l'amitriptyline (Laroxyl®) ayant un fort effet sédatif et anxiolytique (donc utilisée pour les dépressions anxieuses avec risque suicidaire élevé) et la Clomipramine (Anafranil®), aux effets psychotoniques (utilisée lorsque l'asthénie est très marquée et contre indiquée si le risque suicidaire estimé chez le patient est important).

Les caractéristiques pharmacocinétiques vont être propres à chacune des molécules, mais on peut cependant retrouver quelques points communs : une résorption digestive rapide et importante, une forte liaison aux protéines plasmatiques, une métabolisation hépatique et une élimination rénale. Il existe un passage transplacentaire ainsi qu'un passage dans le lait maternel d'où un usage déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (risque d'effets indésirables atropiniques sur l'enfant).
Enfin la demi-vie d'élimination des molécules de cette classe est proche de 24h (Entre 12 et 24h pour l'amitriptyline et entre 15 et 20h pour la Clomipramine). Cela permet la prise unique et quotidienne des médicaments de cette classe.[21]

Il est rare que ces antidépresseurs soient utilisés en première intention, en raison de leurs effets indésirables atropiniques centraux et périphériques :

- effets neurologiques, liés à la maladie : réactivations anxieuses, délirantes ou hallucinatoires, inversion trop rapide de l'humeur, levée de l'inhibition du risque suicidaire.
- effets anticholinergiques ou atropiniques: sécheresse buccale, constipation (par diminution de la motilité intestinale), dysurie et risque de rétention urinaire, mydriase, troubles de l'accommodation (vision floue), tachycardie, confusion, tremblements
- effets bloquants $\alpha 1$ périphériques : hypotension orthostative et tachycardie réactionnelle (d'où un risque d'arythmies).
- Effets antihistaminiques centraux : sédation (somnolence diurne et asthénie), prise de poids.
- Effets divers : impuissance, frigidité, sueurs, paresthésies, baisse du seuil épileptogène, d'où un risque accru de crise d'épilepsie.

Il est cependant difficile d'imputer les troubles sexuels aux antidépresseurs car ils font eux-mêmes partie de la symptomatologie dépressive.

Les contre-indications seront les troubles sévères de la conduction cardiaque, les glaucomes à angle fermé, les hypertrophies et adénomes prostatiques ainsi que l'hypersensibilité à la molécule utilisée.

L'association aux IMAO (Inhibiteur des Mono Amines Oxydases) non sélectifs (*voir 4.4. les IMAO*) sera contre-indiquée. Il faudra d'ailleurs respecter un intervalle de 15 jours pour passer des IMAO aux tricycliques et 7 jours de ceux-ci aux IMAO.

Comme la plupart des médicaments du système nerveux central, il sera déconseillé de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement.

Ces antidépresseurs, premiers découverts, ont bien vite montré leurs limites : des effets indésirables lourds et une sécurité d'utilisation faible. C'est pourquoi ils ne seront prescrits qu'aux patients réfractaires aux autres classes d'antidépresseurs.[22]

I.4.2. inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Ils agissent en inhibant sélectivement les recaptures de noradrénaline et de sérotonine, ils ont ainsi moins d'effets indésirables et sont mieux tolérés (l'effet anticholinergique sera plus faible).

Cependant certains effets indésirables restent présents :
- effets noradrénergiques périphériques : augmentation de la tension artérielle
- effets sérotoninergiques périphériques : nausées et vomissements
- effets antihistaminiques : sédation
- effets divers : insomnie, vertiges, constipation, sueurs, hyponatrémie

Ces IRSNA peuvent être utilisés en première intention. Ils possèdent un profil d'antidépresseur intermédiaire.

La pharmacocinétique se traduit par une absorption digestive correcte, une faible liaison aux protéines plasmatiques, une métabolisation hépatique en molécule active et une élimination urinaire. Il existe également un passage transplacentaire et dans le lait maternel. La décision d'utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement se fera au cas par cas en fonction de la patiente (l'innocuité n'étant pas établie).

De nos jours sur le marché, on peut citer la Venlafaxine (Effexor®) et le Milnacipran (Ixel®) qui appartiennent à cette classe.

L'association des IRSNA sera contre indiquée avec les IMAO sélectifs ou non et les triptans.

I.4.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Aussi nommés SSRI (Serotonin Selective Reuptake Inhibitor), ils étaient, avant l'arrivée de l'Agomélatine sur le marché, considérés comme les premiers antidépresseurs réellement innovants depuis les découvertes des années 50. Ils se lient spécifiquement au transporteur de recapture présynaptique de la sérotonine. En se liant à ce transporteur, ils inhibent la recapture de la sérotonine dans le milieu extra-cellulaire, augmentant ainsi sa concentration dans la fente synaptique.

Cette sélectivité vis à vis de la sérotonine procure une bonne tolérance (pas d'effets anticholinergiques, ni $\alpha 1$ bloquants, ni antihistaminiques). Les effets indésirables seront surtout digestifs (nausées, vomissements, anorexie), dans de rares cas, des problèmes neurologiques ont été décrits (céphalées, tremblements).

Au niveau de la pharmacocinétique, la résorption sera digestive plus ou moins importante selon la molécule (mais en général elle sera correcte à forte), la liaison aux protéines plasmatiques sera forte (de 80% pour le Citalopram à 98% pour la Sertraline). La métabolisation sera hépatique et l'élimination principalement rénale (pour certaines molécules on retrouve également une métabolisation fécale et biliaire).[21]

On peut citer parmi ceux les plus couramment prescrits la Fluoxétine (Prozac®), très psychotonique, le Citalopram (Seropram®), la Paroxétine (Déroxat®) et la Sertraline (Zoloft®)

I.4.4. Les inhibiteurs non sélectifs et non spécifiques des Monoamine-Oxydases (IMAO)

Il a été évoqué plus tôt que l'Iproniazide bloque irréversiblement les monoamine-oxydases cérébrales, empêchant ainsi la dégradation des monoamines. L'activité enzymatique des monoamine-oxydases (c'est à dire la dégradation des monoamines) sera bloquée jusqu'à une nouvelle synthèse enzymatique.

On a par la suite découvert qu'il existait deux MAO cérébrales, dégradant respectivement des neuromédiateurs différents :

- La MAO-A dégradant surtout la sérotonine et la noradrénaline
- La MAO-B dégradant surtout la dopamine

Ainsi en agissant sur les deux MAO, la sélectivité est nulle vis à vis des neurotransmetteurs (on se retrouve dans le cas des imipraminiques).
Les effets indésirables sont nombreux (constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, problèmes de tension alternant hypotensions avec risque de syncopes et accès hypertensifs, toxicité rénale et hépatique). La molécule d'iproniazide est, de surcroît, très psychotonique (d'où un risque élevé d'inversion euphorique et de levée d'inhibition du risque suicidaire).

De plus, le fait que l'action enzymatique de dégradation soit bloquée irréversiblement entraine de grosses contraintes alimentaires associées au traitement. En effet, la tyramine apportée par l'alimentation ne sera plus dégradée par les Monoamine-Oxydases digestives d'où un effet sympathomimétique indirect et une forte augmentation de la noradrénaline libérée : risque d'hémorragie cérébrale et de crise hypertensive (la noradrénaline n'étant plus dégradée non plus en raison de l'utilisation d'IMAO). Le patient traité par iproniazide (Marsilid ®) devra donc évincer de son alimentation le chocolat, la bière et le vin, certains fromages, les abats, les poissons fumés, les figues, le chou, les épinards…

C'est pour ces raisons (effets indésirables importants et contraintes d'hygiène de vie énormes) que cet IMAO non sélectif et irréversible n'est pas utilisé en première intention.[23]

I.4.5. Les inhibiteurs sélectifs et spécifiques des Monoamine-Oxydases-A et réversibles

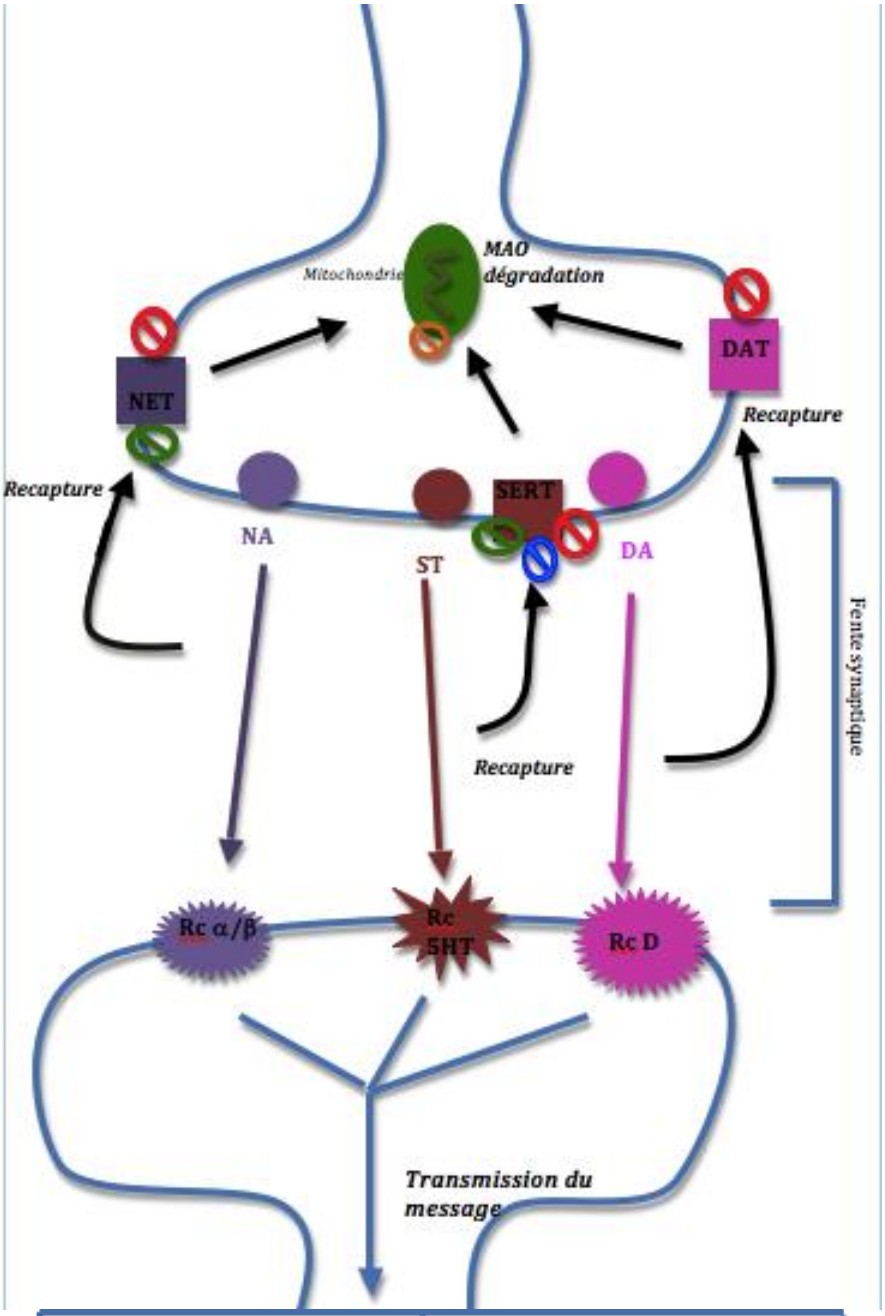
La sélectivité sur le récepteur A, permet une baisse des effets indésirables. De plus, du fait de la réversibilité du blocage de l'enzyme, on perd les obligations de régime spécifique associé au traitement. En effet, en cas d'excès de noradrénaline dans la synapse, celle-ci sera tout de même dégradée en partie d'où la baisse de danger de crise hypertensive ou d'hémorragie cérébrale.

Cependant les molécules utilisées gardent leur propriété psychotonique entrainant une grande agitation, des troubles du sommeil, une augmentation de la tension artérielle et un risque élevé de levée d'inhibition du risque suicidaire. On ne les utilisera pas en première intention mais plutôt en deuxième voir troisième intention.
Cette classe comprend la Moclobemide (Moclamine ®).

Pour la pharmacocinétique de ce médicament, la résorption digestive sera rapide, on a une fixation protéique de 50%, un métabolisme hépatique très important et une élimination urinaire. La demi-vie relativement courte par rapport aux autres médicaments antidépresseurs (elle est d'1 à 2 heures) explique la nécessité de repartir la posologie en 2 ou 3 prises quotidiennes.

I.4.6. Résumé des mécanismes d'actions

Ainsi on peut résumer les principes d'actions des antidépresseurs agissant sur les monoamines cérébrales par un schéma de synapse (figure 3):



NA	Noradrénaline	Rc α/β	Récepteur post-synaptique à la NA
ST	Sérotonine	Rc 5HT	Récepteur post-synaptique à la ST
DA	Dopamine	Rc D	Récepteur post-synaptique à la DA
NET	Pompe de recapture de la NA		Action des tricycliques
SERT	Pompe de recapture de la ST		Action des IRSNA
DAT	Pompe de recapture de la DA		Action des IRS
			Action des IMAO

Ce schéma indique les modes d'action des antidépresseurs courants sur les synapses du cerveau. Cependant bien que la libération de la sérotonine (ST), de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA) et les récepteurs figurent ici sur la même synapse, on les trouve, habituellement sur des neurones différents.

I.4.7. Antidépresseurs atypiques

Cette classe regroupe des molécules possédant un effet antidépresseur sans jouer sur la recapture ou la dégradation des catécholamines.

On peut citer la Tianeptine (Stablon®) dont le mécanisme d'action est plus ou moins inconnu mais dont l'activité est remarquable : amélioration des troubles de l'humeur chez l'homme et diminution des manifestations somatiques dues à l'anxiété.

Bien que les mécanismes ne soient pas bien connus, on sait aujourd'hui que la tianeptine agit sur quatre cibles distinctes : elle module le système sérotoninergique par une action présynaptique, elle joue sur le système glutamaergique, elle réduit l'atrophie dendritique induite par le stress et elle restaure probablement la plasticité cérébrale.
La tianeptine étant dépourvue d'effets anticholinergiques ainsi que d'effets sur le sommeil et la vigilance, elle pourra être prescrite en première intention dans le cas d'une dépression caractérisée.

On peut également citer la Miansérine (Athymil®) et la Mirtazapine (Norset®). Des molécules α-bloquantes présynaptiques qui par ce blocage augmentent le renouvellement de la noradrénaline (sans inhiber la recapture). De plus elles potentialisent indirectement la transmission sérotoninergique.[71]
Ces molécules possèdent une action anti H1 sédative et seront donc utilisées en cas de dépression entrainant des troubles du sommeil type insomnie.

I.5. Complexité des mécanismes d'action thérapeutique des antidépresseurs

Il est à noter que les traitements antidépresseurs sont des traitements longs (en moyenne six mois à un an de traitement sont nécessaires). Cette durée pourrait s'expliquer par plusieurs raisonnements.

On pourrait se dire, dans un premier temps que c'est la pharmacocinétique qui peut l'expliquer. En effet la fluoxétine (un des antidépresseurs les plus prescrits) possède un métabolite actif (la norfluoxétine) à demi vie longue (7 à 9 jours sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre).

Mais l'utilisation au long court s'explique surtout par le mécanisme d'action hypothétique des antidépresseurs. En effet, la dépression est due à une baisse en monoamines cérébrales. Les antidépresseurs agissent en augmentant les concentrations de ces dernières. On pourrait alors penser qu'en arrêtant le traitement, les concentrations reviendraient à la baisse ce qui entrainerait une rechute.

En réalité lors d'une dépression, le nombre de récepteurs ß post synaptiques, récepteurs cibles de certaines catécholamines, est augmenté et la quantité de catécholamines cérébrales est diminuée. Il en découle forcement un défaut de stimulation des récepteurs β.
L'administration d'antidépresseurs entraine, comme nous l'avons vu, une augmentation en catécholamines. Cette augmentation induit alors une *down régulation* au niveau des récepteurs β qui se retrouvent alors en nombre raisonnable.

Le délai de réponse d'un antidépresseur correspondrait alors avec le temps nécessaire pour que le nombre de récepteurs diminue.[23 ; 24]

Il est cependant à noter qu'en dépit de sa simplicité la théorie mono-aminergique relie bien la dépression à un trouble en lien avec les catécholamines cérébrales. Cependant la dépression serait d'avantage liée aux récepteurs des amines biogènes plutôt qu'à la valeur absolue des transmetteurs eux-mêmes.[25]

I.6. Les points faibles des antidépresseurs actuels

Bien que l'efficacité des antidépresseurs ne soit pas contestée, le principal problème de ces derniers sont les effets indésirables « néfastes » à la dépression : levée de l'inhibition suicidaire en début de traitement (d'où la surveillance accrue nécessaire), troubles du sommeil, troubles de la vigilance, troubles de la libido, prise de poids…

Lors de l'instauration d'un traitement par antidépresseur le suivi médical sera primordial, en particulier en début de traitement. Ainsi après la première prise il est conseillé de revoir le prescripteur dans les quinze jours suivants (afin d'évaluer et de surveiller le risque de levée d'inhibition du risque suicidaire), puis au moins une fois par mois pour discuter de l'amélioration de l'humeur ou éventuellement de modifier la prise en charge si la dépression s'avère résistante au traitement prescrit. En effet certains patients s'avèrent « réfractaires » ou « résistants » aux traitements. Il faudra alors varier les classes d'antidépresseurs avant de trouver la bonne. En cas d'inefficacité de toutes les classes pour un patient donné, on parlera « d'impasse thérapeutique ».

Les effets indésirables, souvent ressentis en début de traitement, nuisent à l'observance (en effet le patient voudra arrêter ce médicament qui « aggrave plus qu'il ne guéri »).

Conclusion

La dépression n'est pas une pathologie d'apparition récente. L'avènement de la psychiatrie au siècle dernier a poussé les scientifiques à trouver des traitements adaptés.

De ces recherches sont apparus les antidépresseurs médicamenteux. Leur mécanisme, reposant sur la simpliste « théorie monoaminergique », n'est pas encore parfaitement connu. Ces antidépresseurs, bien qu'efficaces ne constituent en rien un traitement miracle de la dépression. Leurs effets indésirables, parfois difficiles à supporter pour le patient, ne font que diminuer les chances de bonne observance de ces longs traitements.

La dépression touchant une grande partie de la population et représentant ainsi un coût en termes de santé publique, il convient de continuer les recherches : trouver un antidépresseur idéalement plus efficace avec le moins d'effets indésirables possible.

A l'heure actuelle la recherche s'oriente surtout sur la volonté de diminuer les effets indésirables.

II. L'Agomélatine

Introduction

Comme nous l'avons vu dans la première partie, il existe sur le marché des antidépresseurs déjà beaucoup de molécules. Cependant aucune de ces molécules ne constitue pour le moment un traitement miracle de la dépression caractérisée. Le principal défaut des antidépresseurs n'est pas leur activité sur l'humeur dépressive mais surtout les effets indésirables qu'ils induisent. Ainsi la stratégie actuelle dans le cadre de la recherche sur les antidépresseurs n'est pas d'en augmenter l'efficacité mais bien d'en diminuer les effets indésirables.
De plus la plupart de ces antidépresseurs agissent sur les monoamines cérébrales. Un traitement d'approche différente, non monoaminergique, trouverait sa place sur le marché pour les patients réfractaires aux traitements existants.
Ainsi associer une composante monoaminergique avec un autre mécanisme pourrait aboutir à un traitement efficace de la dépression « résistante ». On sait par exemple que l'association d'un ISRS au Lithium (thymorégulateur) peut avoir une action sur les patients réfractaires aux ISRS seuls.[27]

Ce sont ces buts qui ont été poursuivis pour aboutir, en 2010, à la mise sur le marché d'un nouvel antidépresseur : Valdoxan® dont la DCI (Dénomination Commune Internationale) est l'Agomélatine.

II.1. Présentation de la molécule, circonstances de découverte

On trouve l'agomélatine (Valdoxan®) en officine depuis fin mai 2010. Commercialisée par les laboratoires SERVIER, le médicament a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en février 2009, cette autorisation concerne 27 pays de l'Union Européenne.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) l'Agomélatine est un médicament appartenant à la liste I, donc dangereux dans les conditions normales d'emploi et ainsi soumis à prescription médicale.
Ce médicament est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte de plus de 18 ans et appartient donc à la catégorie des antidépresseurs.

L'agomélatine est une molécule aux propriétés agonistes mélatoninergiques, c'est à dire stimulante des récepteurs spécifiques à la mélatonine, mais également antagonistes des récepteurs $5HT_2C$ de la sérotonine. Selon la monographie présente dans le VIDAL du médicament, l'agomélatine ne possède aucun effet direct sur la recapture des monoamines.

Afin de bien comprendre le mécanisme d'action de la molécule, ainsi que ses propriétés thérapeutiques, il convient de redéfinir les rôles physiologiques de la sérotonine et de la mélatonine.

II.1.1. Rappels sur la sérotonine et la mélatonine

II.1.1.1. La sérotonine

Il a été vu dans la première partie que la sérotonine joue un rôle capital dans le syndrome dépressif. Les effets thérapeutiques des différentes classes d'antidépresseurs couramment prescrits impliquent une composante sérotoninergique. L'Agomélatine étant antagoniste d'un des récepteurs à la sérotonine (le $5HT_2C$), il convient d'étudier plus en détail cette catécholamine.

La sérotonine est une amine biogène, jouant le rôle de neuromédiateur. Ce qui signifie qu'elle transmet un message au sein des synapses. On la qualifie également d'autacoïde. Un autacoïde, à l'instar des hormones, est une substance, qui, déversée dans le sang va jouer un rôle de stimulation ou d'inhibition de ses organes cibles.

La sérotonine est, comme les autres amines cérébrales, un métabolite d'acide aminé (le tryptophane pour la sérotonine). On la nomme également 5-hydroxytryptamine ou 5HT. La structure est représentée sur la figure 4.

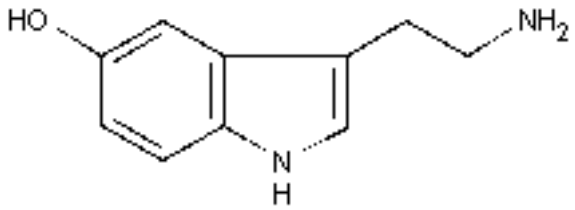


Figure 4 : La sérotonine

On retrouve cette molécule dans les neurones du système nerveux central, dans la muqueuse gastro-intestinale en majorité, ainsi que dans les plaquettes sanguines où elle est stockée, transportée mais non synthétisée. Elle exerce sa fonction en se liant à une quinzaine de récepteurs, regroupés en sept familles ($5HT_1$ à $5HT_7$).

II.1.1.1.1. Biosynthèse

La biosynthèse de la sérotonine, a lieu dans le cytoplasme de cellules entérochromaffines et des neurones à partir du tryptophane (figure 5).

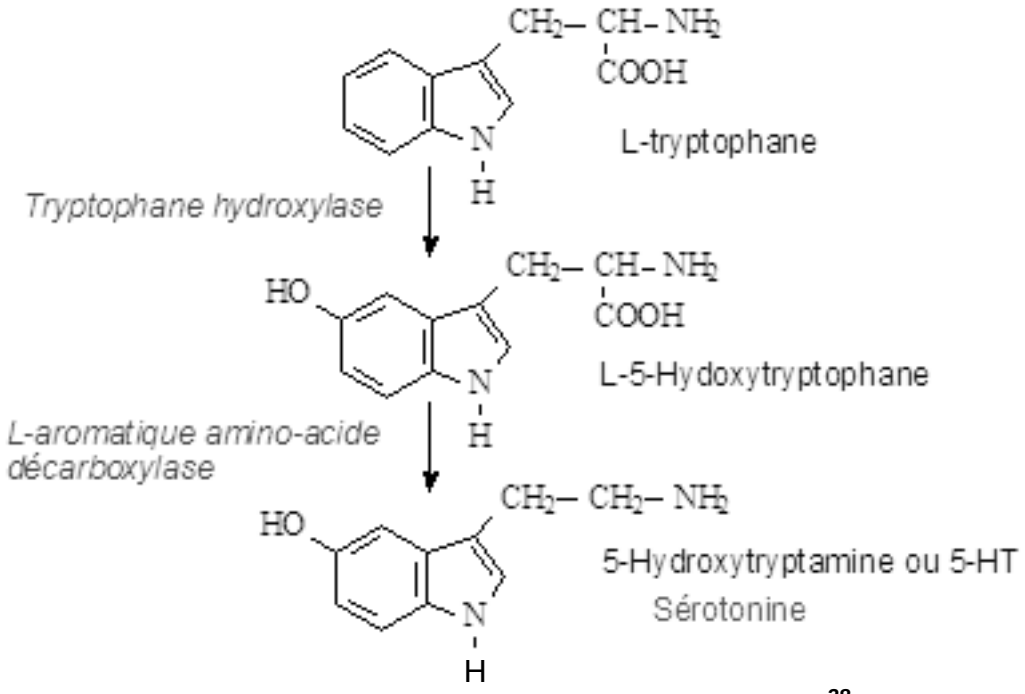


Figure 5 : Biosynthèse de la sérotonine[28]

Le tryptophane est un acide aminé apporté uniquement par l'alimentation (il n'en existe pas de synthèse endogène). On en retrouve en particulier dans le riz complet, les produits laitiers, la viande, les arachides, les œufs, le poisson et les légumineuses.[29]

Une fois absorbé par voie digestive, le tryptophane se retrouve soit dans les cellules entérochromaffines, soit il rejoint la circulation sanguine puis, passe la barrière hémato-encéphalique pour rejoindre le SNC (Système Nerveux Central). Dans les deux cas, il est alors puisé dans le milieu extracellulaire par un transporteur membranaire afin de rejoindre le cytoplasme de la cellule. Dans le cytoplasme, il est alors hydroxylé par une tryptophane-hydroxylase. Cette enzyme est active lorsque son substrat (le tryptophane) est disponible. La quantité de tryptophane puisée régule donc la quantité de sérotonine produite, l'enzyme limitante de la synthèse est ainsi la tryptophane-hydroxylase. On obtient, suite à cette hydroxylation, la L-5-hydroxy-tryptophane qui va être décarboxylée par la décarboxylase des acides L-aminés aromatiques (enzyme également responsable de la transformation de la Dopa en Dopamine).

On obtient alors la sérotonine qui va être stockée dans des vacuoles cytoplasmiques.

II.1.1.1.2. Rôles de la sérotonine à différents niveaux

- Au niveau des plaquettes :

La sérotonine est stockée dans des vésicules d'où elle est libérée en cas d'agrégation plaquettaire (adhésion des plaquettes entre elles et le collagène). Cette sécrétion de sérotonine peut amplifier le phénomène d'agrégation plaquettaire via les récepteurs $5HT_2A$. Cette libération va également entrainer une stimulation des récepteurs $5HT_1$ situés sur les muscles lisses vasculaires déclenchant ainsi une vasoconstriction. On obtient ainsi un effet vasculaire hypertenseur.

- Au niveau du tractus gastro-intestinal :

C'est ici qu'est produite la majorité de la sérotonine contenue dans l'organisme. En effet, on y retrouve 80% de la sérotonine totale. Elle est synthétisée et stockée par les cellules entérochromaffines dans des vésicules. Sa libération joue un rôle dans la motilité intestinale. Effectivement, elle va interagir avec les récepteurs $5HT_3$ et $5HT_4$ pour réguler l'activité des ganglions entériques (contrôlant la sécrétion des sucs gastriques).[30]
Elle va également agir sur les récepteurs $5HT_2$, ce qui va permettre de contracter les muscles lisses intestinaux, gastriques et œsophagiens.
Il a été démontré que le rôle de la sérotonine au niveau intestinal est primordial, elle serait en effet responsable du contrôle du reflexe céphalique de la digestion. La « phase céphalique » est une phase reflexe liée à l'alimentation. Ce reflexe commence avant même que les aliments ingérés aient rejoint l'estomac, il est déclenché par l'ensemble des stimuli qui vont accroître l'appétit (arôme, odeur, idée que l'on se fait de l'aliment). Ces stimuli entrainent la transmission d'un message par le biais d'influx nerveux. Ces influx nerveux, faisant intervenir la sérotonine, vont alors déclencher la salivation et la synthèse de suc gastrique.
Ce reflexe est perturbé lors d'une dépression : il a été vu dans la première partie que l'anorexie (perte de l'envie de se nourrir) est un symptôme d'une phase dépressive. Ce symptôme, corrélé aux connaissances actuelles sur la sérotonine et son rôle au sein de l'appareil digestif, vient conforter l'idée du rôle joué par la sérotonine dans les désordres psychoaffectifs et troubles de l'humeur.[31]

- Au niveau du système nerveux central :

On retrouve la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques, où elle est synthétisée et véhiculée. Les corps cellulaires des neurones centraux sérotoninergiques sont situés dans le raphé du tronc cérébral (Figure 6)

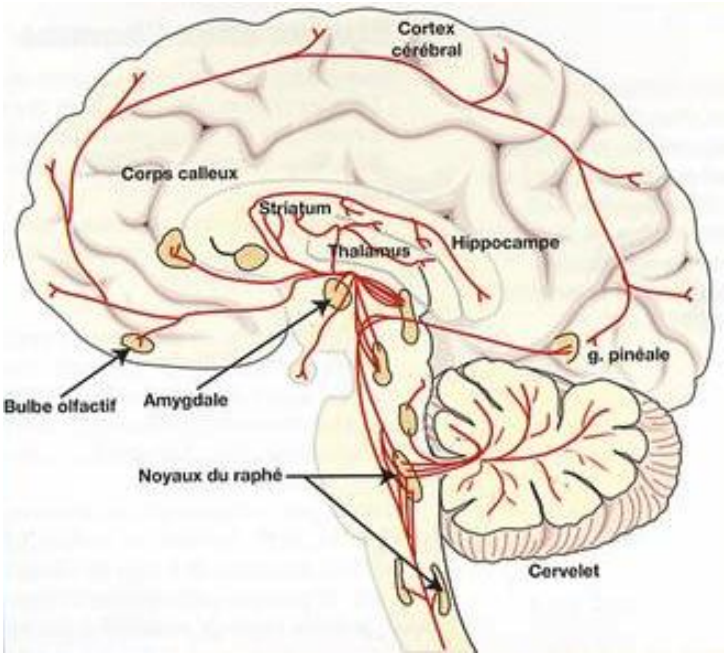


Figure 6 : Visualisation des noyaux du raphé sur une coupe cérébrale [65]

Ces neurones se projettent dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière. Selon les récepteurs interagissant avec la sérotonine, ses effets seront excitateurs ou inhibiteurs. La très large innervation de l'ensemble du système nerveux central par les projections sérotoninergique explique la multitude d'effets neuronaux centraux et périphériques de la sérotonine.
Il a été découvert qu'elle interagissait entre autres dans la régulation du cycle veille/sommeil, le stress, l'activité motrice, le contrôle de la température corporelle, de la pression artérielle, de la prise alimentaire et des comportements sexuels. Son rôle a également été largement décrit dans le contrôle de l'humeur. Plus récemment des chercheurs se sont penchés sur l'importance de la sérotonine maternelle dans l'embryogenèse.[32]

Au vu de toutes ces propriétés, on peut aisément faire le rapprochement entre sérotonine et dépression. En effet, comme il a été vu dans la première partie, la plupart des fonctions physiologiques énoncées ci dessus, se retrouvent perturbées lors d'une dépression. Ces perturbations sont d'ailleurs les éléments diagnostiques de la dépression caractérisée.

Ainsi en thérapeutique, si l'on veut utiliser les propriétés de la sérotonine en intervenant sur les récepteurs neuronaux, la sélectivité du ligand choisi sera primordiale. En effet, selon le récepteur stimulé les effets de la sérotonine sur les neurones pourront être opposés !

II.1.1.1.3. Régulation de l'action sérotoninergique

Libérée dans la fente synaptique ou dans le plasma sanguin, la sérotonine va interagir avec ses récepteurs afin de déclencher un processus physiologique. Cette activation sera limitée en temps et en intensité par deux processus d'inactivation qui permettront ainsi l'élimination de l'amine et le contrôle de sa concentration dans l'espace extra cellulaire. Ces processus seront une recapture et un mécanisme de dégradation enzymatique.

La sérotonine sera donc recaptée par son transporteur membranaire sélectif (le récepteur SERT ou 5HTT, sur lequel interviennent les ISRS). Cette recapture permet d'interrompre l'interaction avec les récepteurs à la sérotonine en transférant la sérotonine de l'espace extracellulaire au compartiment cytoplasmique. Une fois de retour dans le cytoplasme, la sérotonine sera soit dégradée, soit recyclée dans les vésicules de sécrétion.

L'enzyme responsable de la dégradation est la MAO qui, comme il a été vu plus tôt, intervient dans la dégradation des catécholamines. La MAO-A possède une affinité plus élevée pour la sérotonine et la MAO-B ne semble intervenir sur la dégradation de la sérotonine que lorsque la concentration de cette dernière dans le cytoplasme est élevée. Ces deux MAO se trouvent au niveau de la membrane externe des mitochondries de nombreux types cellulaires (neurones, astrocytes, plaquettes sanguines, cellules endothéliales)

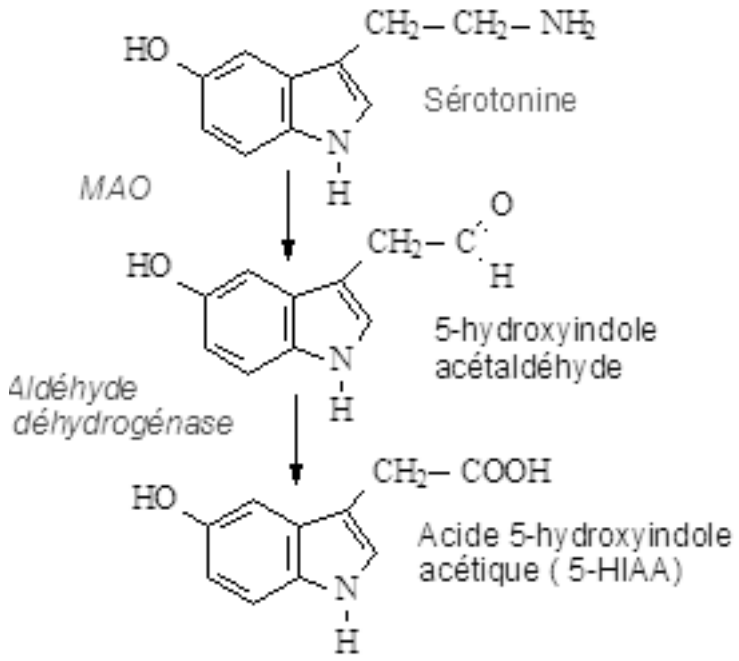


Figure 7 : dégradation de la Sérotonine par les MAO[28]

La figure 7 illustre le catabolisme de la sérotonine. La MAO forme un aldéhyde qui va être oxydé par une aldéhyde-déshydrogénase pour former l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), le métabolite prédominant de la sérotonine. Le 5-HIAA sera alors éliminé par voie urinaire.[33]

II.1.1.1.4. Les récepteurs de la sérotonine

Les récepteurs de la sérotonine sont à la fois multiples et hétérogènes. Une hypothèse scientifique joint cette grande diversité de récepteurs à la présence très ancienne de la sérotonine dans l'évolution des espèces.

Il convient, pour bien comprendre le mode d'action des antidépresseurs et donc de l'Agomélatine, de définir clairement le rôle des récepteurs impliqués. Les récepteurs en question sont ceux dont la stimulation ou l'inhibition va influer sur l'humeur, l'appétit, l'envie…

On répartit ces récepteurs en sept familles, en fonction des analogies de structures entre les différents gènes les codant.
De nombreuses recherches ont permis de définir les rôles thérapeutiques de l'interaction entre un ligand et un récepteur sérotoninergique.

Ainsi un agoniste du récepteur $5HT_1A$ entrainera un effet anxiolytique. On peut citer comme exemple d'agoniste $5HT_1A$ la buspirone, un anxiolytique non benzodiazépinique, utilisé pour traiter la nervosité et l'anxiété.

Les agonistes des récepteurs $5HT_1B/_1D/_1F$ auront un effet antimigraineux en réduisant la dilatation des vaisseaux sanguins. Parmi ces agonistes, on peut citer la famille des triptans (comprenant le zolmitriptan, le naratriptan ou encore l'almotriptan) ou la dihydroergotamine (contenue dans des spécialités comme *Séglor*® ou *Ikaran*®) ainsi que l'ergotamine (contenue dans *Gynergène-caféiné*®). Ces molécules seront utilisées dans le traitement aigu de la crise migraineuse.

Un agoniste du récepteur $5HT_2A$ aura un effet hallucinogène. Parmi les agonistes de ce récepteur, on retrouve certaines molécules utilisées comme drogues en raison de cet effet hallucinogène. Entre autres, on peut citer la psylocibine, issue des psylocibes ou « champignons hallucinogènes », la mescaline, un alcaloïde extrait de certaines cactacées comme le peyotl, utilisée à des fins psychédéliques ou encore le diéthylamide de l'acide lysinergique, mieux connu sous le nom de LSD, également utilisé comme drogue hallucinatoire.
Ces molécules stimulent également les récepteurs $5HT_1A$, d'où un effet anxiolytique associé à la prise de ces substances.

Les récepteurs $5HT_2C$ sont capables de contrôler l'activité des neurones dopaminergiques présents dans le mésencéphale.[34] Ainsi en interagissant avec les $5HT_2C$, on peut contrôler la libération dopaminergique. Ils interagissent également dans la transmission adrénergique. On sait que ces récepteurs jouent un rôle dans le contrôle de l'humeur ainsi que dans la réponse au stress. La clomipramine (antidépresseur tricyclique) et la mirtazapine (antidépresseur atypique) possèdent d'ailleurs tous deux une composante antagoniste $5HT_2C$.
L'agomélatine est aussi un antagoniste de ces récepteurs, le mécanisme antidépresseur découlant de cette interaction sera développé plus tard.

Un antagoniste du récepteur $5HT_3$ aura un effet antiémétique. On utilise ces antagonistes $5HT_3$ (nommé sétrons) en thérapeutique comme anti-nauséeux, en particulier dans le cas des vomissements induits par chimiothérapie cytotoxique mais aussi pour prévenir et éviter les vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant.

Un agoniste du récepteur $5HT_4$ entrainera une accélération et une augmentation de la motilité intestinale. Ces agonistes, comme le cisapride, seront donc utilisés principalement comme médicament antireflux gastro-oesophagiens (régurgitation du contenu acide de l'estomac vers l'œsophage, phénomène fréquent chez le nourrisson). On l'utilisera aussi dans les gastroparésies chroniques (retard chronique de l'évacuation de l'estomac).[35]

Les récepteurs $5HT_7$, se trouvant principalement dans les gros vaisseaux crâniens, seraient impliqués dans la vasodilatation migraineuse. Ainsi un antagoniste à ces récepteurs sera donc utilisé comme traitement préventif antimigraineux. Les molécules possédant cette activité antagoniste sont le méthysergide, l'ergotamine et la dihydroergotamine (ces deux dernières étant également utilisées en traitement aigu, comme il l'a été dit précédemment).[36]

II.1.1.1.5. Liens entre antidépresseurs et système sérotoninergique

Il a été dit que les antidépresseurs fréquemment prescrits agissent en augmentant la concentration extracellulaire en sérotonine (et en régulant l'homéostasie des catécholamines cérébrales). Cette augmentation dans le système nerveux central est à l'origine de leur effet thérapeutique sur les troubles dépressifs majeurs.

Cependant cette augmentation en sérotonine extracellulaire ne se limite pas au SNC et va s'étendre à tout l'organisme. C'est cette augmentation généralisée qui pourrait être en partie responsable des effets indésirables gênants des antidépresseurs à composante sérotoninergique : nausées, troubles digestifs, insomnies et maux de tête.

C'est en voulant diminuer ces effets indésirables que les chercheurs se sont intéressés à la mélatonine, un métabolite de la sérotonine impliqué dans les cycles veille/sommeil.

II.1.1.2. La mélatonine

En 1917, des chercheurs américains, découvrent que l'extrait d'épiphyse (glande pinéale) bovine altère la pigmentation de la peau des têtards.[27]
Quarante ans plus tard, en 1959, un dermatologue américain recherche un traitement pour le vitiligo, il étudie alors ces mêmes extraits d'épiphyse, connus pour éclaircir la peau des batraciens. Il en isole alors une toute nouvelle molécule qu'il nomme mélatonine.[41]
On retrouve cette mélatonine chez tous les êtres vivants, des végétaux aux vertébrés, en passant par les protistes et les amphibiens.[37]
Cinq ans plus tard, en 1964, un chercheur découvre que la mélatonine est synthétisée selon un rythme circadien (ou photopériodique). L'intérêt pour la molécule croît !

Cette mélatonine (ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine), également connue sous la dénomination d' « hormone pinéale », est en fait une neurohormone c'est à dire un messager chimique produit par un neurone et se comportant comme une hormone. Une neurohormone est libérée exactement de la même façon qu'un neurotransmetteur mais en est différente dans le sens où elle va agir à distance sur les cellules concernées (le neurotransmetteur, lui, agit à courte distance).

II.1.1.2.1. Biosynthèse

La mélatonine est un métabolite de la sérotonine (Figure 8)

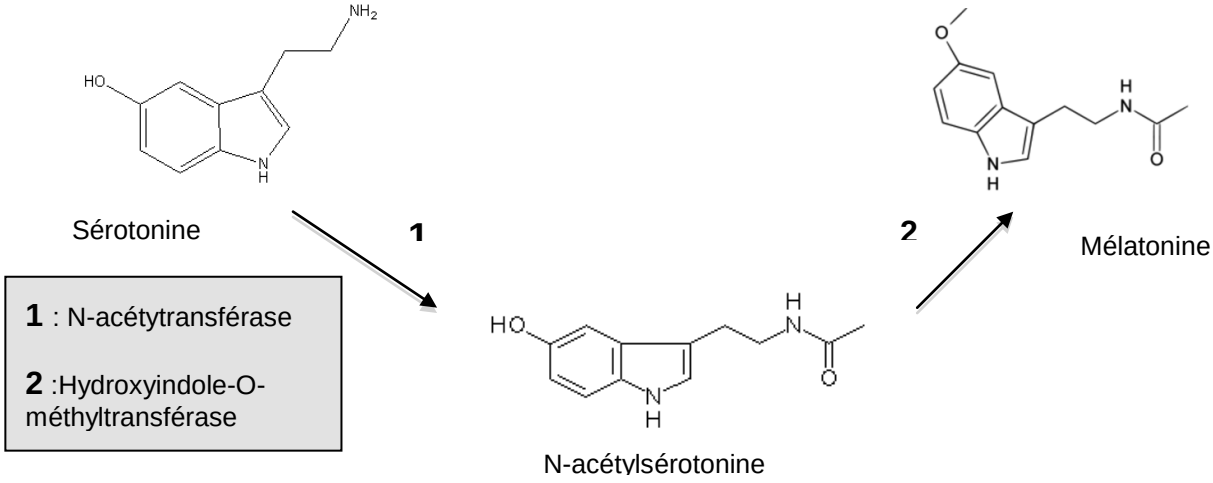


Figure 8 : synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine [38]

Chez les vertébrés, c'est principalement dans l'épiphyse que la synthèse de mélatonine va se dérouler. Cette glande comporte deux types de cellules : les cellules interstitielles et les cellules parenchymateuses ou pinéalocytes. Ce sont ces pinéalocytes qui vont synthétiser la mélatonine de façon circadienne, c'est à dire selon l'alternance jour/nuit.
En effet ces cellules vont transformer un signal électrique, transmis par les photorécepteurs de la rétine aux neurones suprachiasmatiques puis aux fibres sympathiques du ganglion cervical supérieur qui innervent l'épiphyse, en signal hormonal.

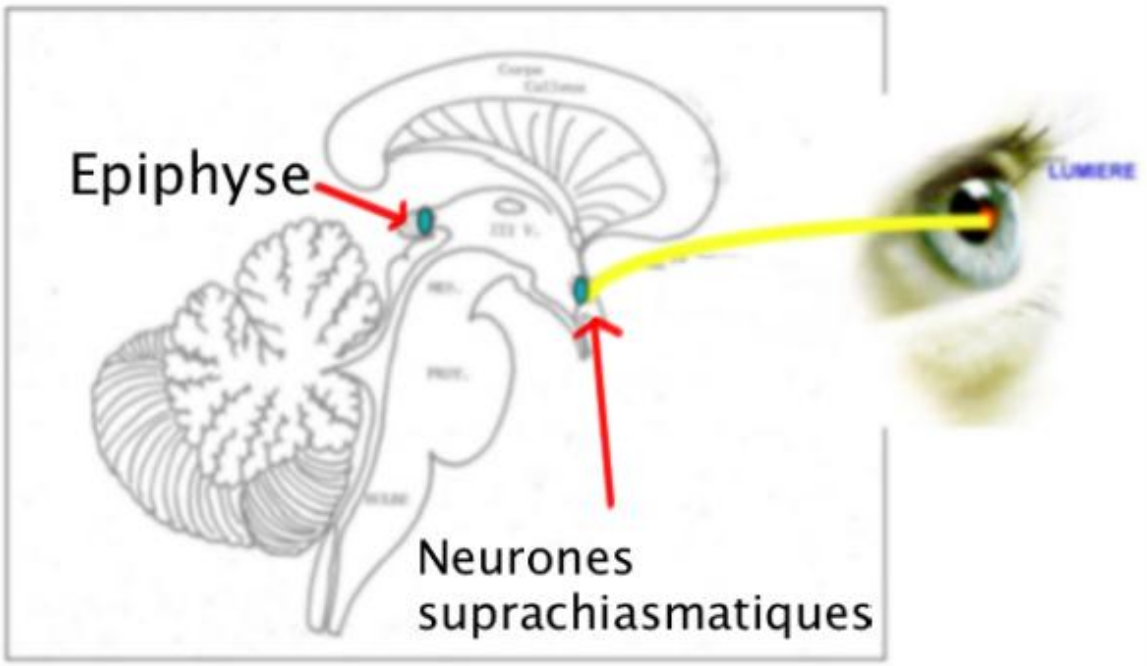


Figure 9 : transmission du message lumineux reçu par la rétine jusqu'à l'épiphyse [39]

II.1.1.2.2. Régulation de la sécrétion mélatoninergique

Durant le jour, la lumière inactive la voie nerveuse entre la rétine et la glande pinéale, on a alors un taux de sérotonine élevé et un taux de mélatonine faible. Lors de la phase nocturne, lorsque la luminosité ambiante diminue, la synthèse de mélatonine est activée. Son taux sanguin augmente donc à la tombée du jour pour être maximal entre 1h et 3h du matin, puis diminue régulièrement pour devenir minimal en début d'après midi.[40]

L'activité de la N-acétyl transférase (NAT) est augmentée 70 à 100 fois, ainsi la mélatonine est synthétisée, libérée dans le sang puis passe dans le liquide céphalorachidien en raison de sa lipophilie (la synthèse est directement suivie de l'excrétion de mélatonine, il n'existe pas de stockage de la neurohormone dans l'épiphyse). De plus la demi-vie de la neurohormone étant courte, c'est son taux sanguin qui va refléter sa synthèse et sa libération.[42]

Une fois libérée, la mélatonine va aller stimuler ses récepteurs spécifiques MT1, MT2 et MT3, principalement situés dans l'hypothalamus (au niveau du noyau suprachiasmatique) mais également dans plusieurs organes périphériques (comme les poumons ou le foie). Elle subit ensuite un métabolisme hépatique visant à la rendre moins lipophile et à faciliter son élimination.[40]

On peut constater sur la figure 10 l'influence de la lumière et de l'obscurité sur la production de mélatonine.

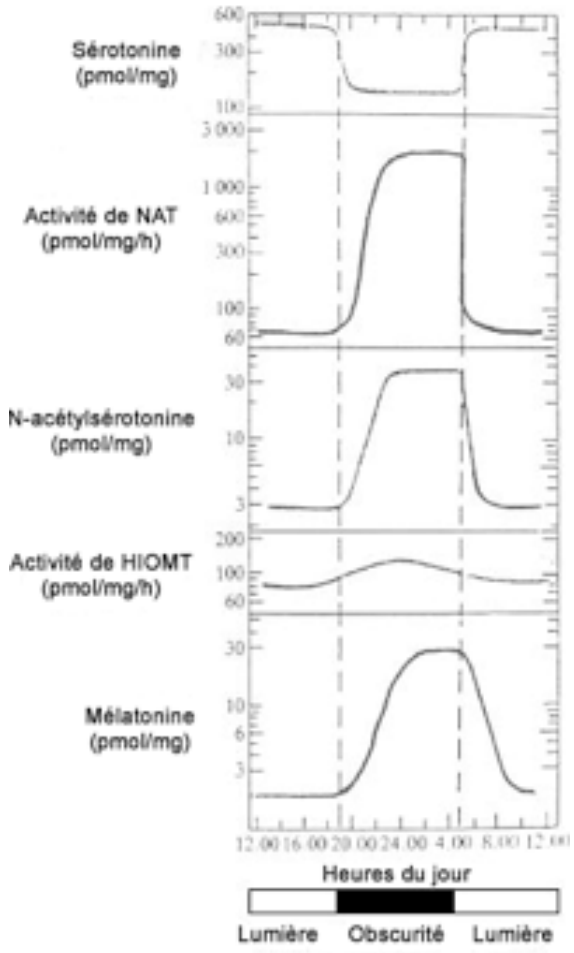


Figure 10 : Variation des différents paramètres concernant la synthèse mélatoninergiques en fonction de l'alternance jour/nuit [38]

La sécrétion de mélatonine est très reproductible d'un jour à l'autre chez un même individu mais est très variable d'un individu à l'autre (de 30 à 200pg/mL de sang!), ce qui rend difficile l'établissement d 'un critère de « normalité » en termes de quantité de mélatonine sécrétée. On sait cependant que la synthèse de mélatonine est maximale entre 5 et 8 ans puis diminue avec l'âge chez tous les individus. (Figure 11)

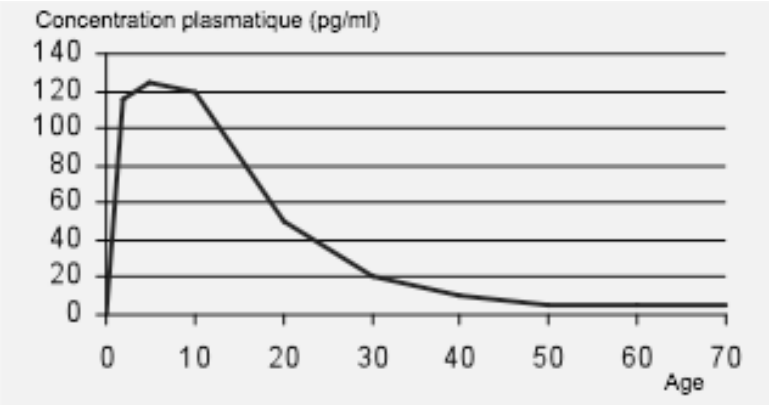


Figure 11 : Concentration moyenne en mélatonine dans l'organisme en pg/mL de sang en fonction de l'âge de l'individu [41]

II.1.1.2.3. Rôle dans la régulation de l'horloge interne

Les neurones suprachiasmatiques constituent en fait un noyau : le noyau suprachiasmatique. On peut qualifier ce noyau d' « horloge interne ». Etant le relai entre la réception de lumière et l'activation de synthèse mélatoninergique par l'épiphyse il va permettre à l'individu de se repérer dans le temps (la luminosité variant selon le moment de la journée et au fil des saisons). C'est également la perturbation de ce système qui est considérée comme le principal responsable des symptômes du décalage horaire ou *jet lag*. Symptômes éprouvés lorsque l'individu est soumis à un changement de fuseau horaire, par exemple lors d'un voyage aérien.[42]

Quelques constatations vont confirmer l'influence de ce système sur le cycle veille/sommeil. En effet, si un individu est soumis à une lumière suffisamment forte (+/- 2500 lux, le lux étant l'unité de mesure de l'éclairement lumineux) dans la matinée ou dans la soirée, on va observer un décalage de sa température interne et de son sommeil : une lumière forte le matin entraine une avance des horaires de sommeil (endormissement et réveil précoce) alors qu'une lumière forte le soir entraine un retard des horaires d'endormissement et de réveil.
Ainsi le système luminosité/production de mélatonine est probablement en lien avec les troubles du sommeil.

La glande pinéale, productrice de la mélatonine, est en fait impliquée chez les mammifères dans les phénomènes d'adaptation de l'organisme aux changements annuels de la photopériode (typiquement l'allongement de la luminosité en été, son

raccourcissement en hiver). Ces phénomènes d'adaptation sont les suivants : Métabolisme, poids, hibernation, pelage et reproduction.
L'information photopériodique est en fait transmise à l'organisme via la production de mélatonine, ce qui justifie l'intérêt des recherches portant sur la mélatonine et son influence sur les fonctions saisonnières chez les mammifères.

La baisse d'exposition lumineuse hivernale entrainerait chez certains individus des baisses de l'humeur pouvant parfois même conduire à des syndromes de dépression caractérisée (on les qualifie de dépression saisonnière). Ce syndrome s'expliquerait par un défaut lors de la sécrétion de mélatonine. La production de mélatonine serait alors insuffisante par rapport à la perte lumineuse hivernale.

II.1.1.2.4. Mélatonine et dépression saisonnière

La dépression saisonnière ou Seasonal Affective Disorder (SAD) est un syndrome dépressif apparaissant de façon annuelle et chronique chez le malade, lorsque l'on observe une perte journalière en luminosité (Dans nos régions cela correspond à l'hiver, débutant entre octobre et décembre et durant trois à quatre mois). Ce type de dépression touche principalement les femmes (dans 85% des cas) ayant un âge compris entre 30 et 40 ans. Elle se traduit par des fringales sucrées, avec prise de poids rapide, une asthénie et une tendance à se replier sur soi même.[71]

Il semblerait que chez les individus atteints, la période de synthèse de la mélatonine en hiver soit augmentée d'où une disparition du pic de sécrétion nocturne. Le taux de mélatonine dans le sang du malade durant la journée sera supérieur à celui d'un individu sain. On aura finalement une sécrétion presque constante de mélatonine sur 24h d'où un défaut de régulation du cycle veille/sommeil.

On pense ainsi qu'une synthèse troublée de mélatonine pourrait être à l'origine des dépressions saisonnières.

L'utilisation de luminothérapie la journée (l'exposition de la rétine à une source de lumière à une intensité similaire à la lumière naturelle) entraine une baisse des symptômes du SAD. On peut supposer que l'exposition à cette lumière entraine une régulation de la production de la mélatonine, réinstaurant le pic nocturne de synthèse.

Cependant le mécanisme par lequel ce changement du rythme circadien de la mélatonine provoque ces symptômes dépressifs n'est pas tout à fait défini.[38]

II.1.1.2.5. Autres fonctions physiologiques de la mélatonine

Outre son rôle régulateur de l'horloge interne et dans l'adaptation annuelle aux photopériodes, on prête à la mélatonine d'autres fonctions physiologiques. Toutes n'ont pourtant pas été prouvées et ne sont qu'à l'état d'hypothèses. Cependant les chercheurs fondent de grands espoirs en ce qui concerne les recherches sur la mélatonine.

- Adaptation de la rétine : on retrouve également une synthèse de mélatonine directement dans la rétine. La baisse de luminosité va entrainer une activation de synthèse de mélatonine rétinienne. L'augmentation du taux de mélatonine intra-rétinien entraine un allongement des cônes et une réduction des bâtonnets, ce qui permet l'adaptation de la rétine à la baisse d'intensité lumineuse.

- Rôle sur le sommeil : comme il l'a été expliqué plus tôt, la mélatonine régule les cycles veille/sommeil.[12] Elle provoque en fait une diminution de la latence d'endormissement lorsqu'elle est sécrétée. Elle contribue également à la sensation de fatigue et à la baisse de vigilance vespérale (lorsque la lumière du jour décroit). De plus il semble y avoir une disparition progressive du pic de sécrétion de mélatonine avec l'âge. Ce fait pourrait expliquer les troubles du sommeil chez la personne âgée, nécessitant souvent une prise d'hypnotiques.

- Adaptation aux changements de rythmes : Le fait que les quantités en mélatonine sécrétée soient très variables d'un individu à l'autre pourrait expliquer la faculté de certaines personnes à particulièrement bien s'adapter aux décalages horaires et au contraire la difficulté d'autres personnes à supporter un changement d'heure. [42]

- Régulation des processus de reproduction : Il a été découvert que chez l'Homme la mélatonine joue un rôle dans le déclenchement de la puberté et chez l'animal, elle influe sur le déclenchement des rythmes saisonniers de reproduction.[43]

- Autres effets: On pense que la mélatonine joue également un rôle au sein du système immunitaire (production d'anticorps, stimulation de l'activité lymphocytaire) ainsi que dans le vieillissement (action anti radicaux libres).[41;43] Elle posséderait également un effet antimigraineux, une action dans la rémission de certains cancers, sur l'obésité, les maladies neurodégénératives[41] et un effet anti nociceptif (c'est à dire réduisant la nociception donc un effet analgésique). On lui attribue également des propriétés anti-oxydantes ainsi qu'un effet anti gonadotrope : elle freinerait la sécrétion d'hormones hypothalamiques (FSH et LH).[44]

II.1.1.2.6. Les récepteurs à la mélatonine

Il existe trois types de récepteurs à la mélatonine : MT1, MT2 et MT3. Les récepteurs MT1 et MT2 appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il s'agit de récepteurs composés de sept domaines hydrophobes transmembranaires assemblés en hélice (figure 9).

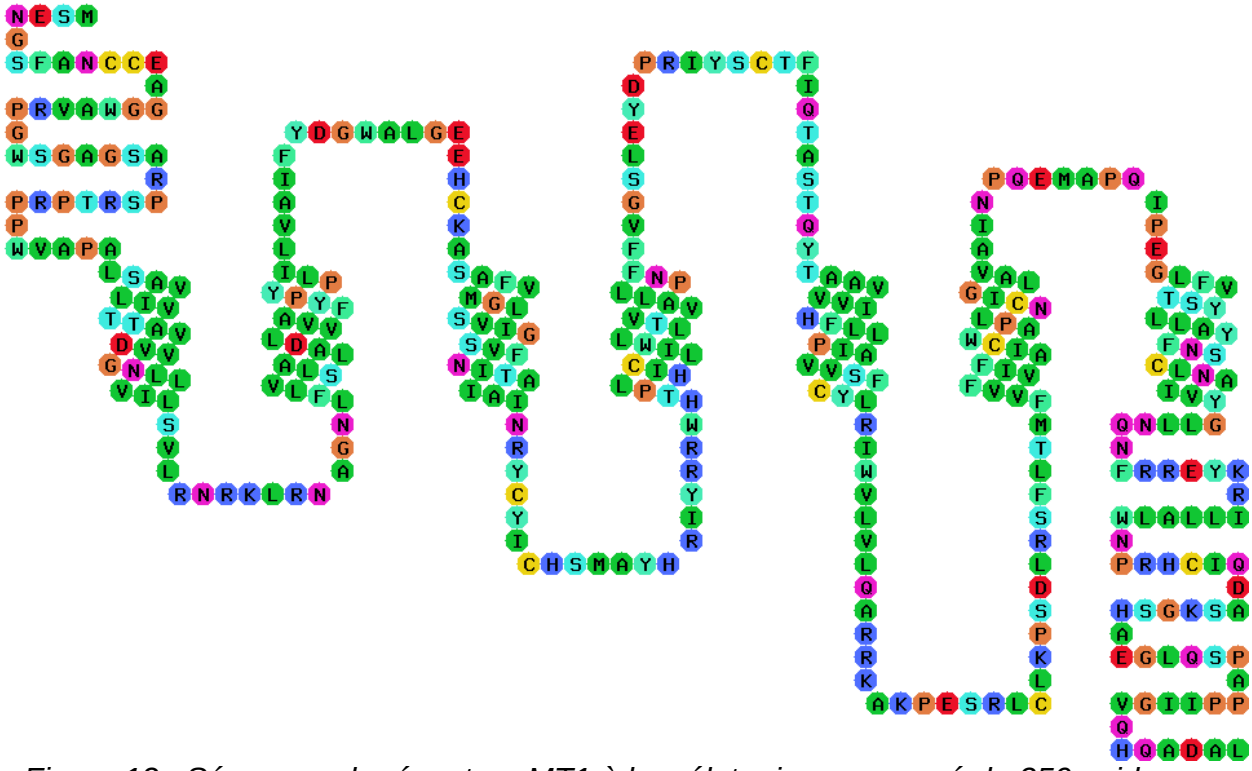


Figure 12 : Séquence du récepteur MT1 à la mélatonine, composé de 350 acides aminés (AA) [27]

La mélatonine se lie sur un site situé sur l'extrémité NH2 extracellulaire et déclenche l'activation du récepteur, on a alors la transduction du message mélatoninergique. (Figure 13)

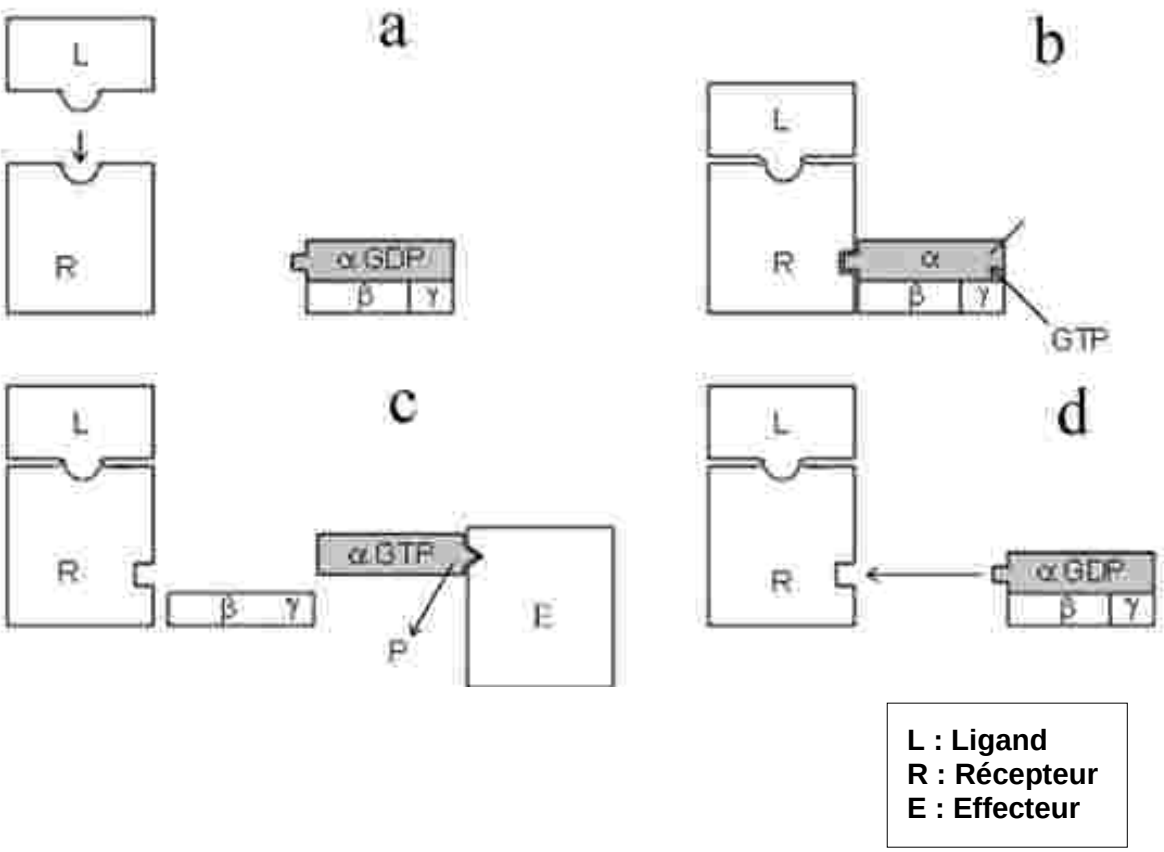


Figure 13 : Voie de transduction des récepteurs couplés aux protéines G à travers la membrane plasmique

- Le récepteur MT1 :

Le récepteur MT1 est composé de 350 AA, on le retrouve au niveau central dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et au niveau périphérique dans les vaisseaux sanguins.
Au niveau central il permet la régulation des rythmes circadiens tandis que sa stimulation au niveau périphérique entrainera une vasoconstriction.[42]

- Le récepteur MT2 :

Il est composé de 362 AA et possède 60% d'homologie avec le récepteur MT1. On le retrouve au niveau de la rétine, des reins et des vaisseaux sanguins. Il joue un rôle dans la physiologie de la rétine, la vasodilatation et la réponse inflammatoire.[42]

- Le récepteur MT3 :

Ce dernier correspond à une enzyme nommée quinone réductase 2 connue pour ses propriétés détoxifiantes[16]. Contrairement aux récepteurs MT1 et MT2, la mélatonine possède une basse affinité pour le récepteur MT3.[37]

II.1.1.2.7. La mélatonine dans le marché du médicament

- Chez l'homme

En pharmacie, on retrouve la mélatonine dans la spécialité circadin® (mélatonine 2mg), médicament soumis à prescription médicale, remboursable sous certaines conditions très spécifiques. L'indication thérapeutique du circadin® est l'insomnie caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez le patient de 55 ans et plus. Cette utilisation se justifie par le fait que, comme il l'a été dit plus tôt, la synthèse mélatoninergique diminue avec l'âge. La posologie est alors de 2mg après le repas du soir, une à deux heures avant le coucher.

Aux Etats-Unis, la mélatonine est aussi utilisée pour prévenir les troubles dus à un décalage horaire (troubles du sommeil, d'appétit, de l'humeur). La dose sera alors de 0,5 à 5mg par jour, en prise orale, une demi heure avant le coucher pendant une semaine. Le traitement devra être débuté trois jours avant un vol aérien transméridien (vers l'est ou l'ouest).
Il faut cependant souligner que cette indication n'est pas approuvée par la FDA (Food and Drug Administration ou Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux).[28 ;45]

D'après son RCP, Circadin® possède des effets indésirables peu fréquents type troubles digestifs, vertiges, sècheresse buccale et somnolence. Un surdosage entraînera potentiellement une somnolence, il n'y aura pas de conduite particulière à tenir.

Son utilisation se fera avec prudence chez le conducteur de véhicule et sera déconseillée chez l'insuffisant hépatique (en raison du métabolisme de la molécule), chez la femme allaitante (passage de la mélatonine dans le lait) et chez la femme enceinte (en raison d'une absence de donnée existantes).

- Chez l'animal

Avant les années 80, le seul intérêt que l'on prêtait à la mélatonine était son potentiel de contrôle de la période de reproduction chez l'animal. Ce mécanisme de contrôle est toujours d'actualité :
Chez les ovins et les caprins on utilise des implants de mélatonine (Regulin® et Melovine®). Par exemple chez la brebis l'activité sexuelle se manifeste lorsque les jours raccourcissent (donc lorsque la synthèse nocturne de mélatonine est augmentée), ainsi l'implant de mélatonine permet d'obtenir une concentration de mélatonine simulant la période de raccourcissement des jours et permet donc d'augmenter la période de reproduction.[46]

II.1.1.2.8. Agonistes mélatoninergiques

La demi-vie courte et la métabolisation rapide de la mélatonine ont conduit à la recherche d'agonistes à ses récepteurs, métaboliquement stables et/ou possédant des propriétés innovantes.

Les agonistes mélatoninergiques sont utilisés aujourd'hui dans la seule indication de rétablir le sommeil et le rythme circadien chez les individus dont les troubles sont liés à une anomalie mélatoninergique. Ils sont, à l'heure actuelle, présents uniquement sur le marché américain. On peut citer le Ramelteon et le Tasimelteon.

En dépit des nombreux rôles supposés de la mélatonine (anticancéreux, antimigraineux…), on ne peut, pour le moment, utiliser les agonistes mélatoninergiques dans ces indications car elles ne sont pour la plupart qu'hypothétiques ou mal connues.

Ces agonistes ne sont pas utilisés en France. On leur préfère pour le moment la mélatonine (Circadin®). Cependant son effet sur la régulation du sommeil a souvent été contesté. La spécialité est d'ailleurs non remboursable dans la plupart des cas en raison de son service médical rendu jugé insuffisant.[47]

Aux Etats-Unis par contre, le Ramelteon (Rozerem®) est commercialisé par Takeda Pharmaceuticals North America. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine indiqué dans le traitement des insomnies avec retard d'endormissement.
Son principal intérêt est que contrairement aux hypnotiques benzodiazepiniques (lormetazépam, estazolam…) ou apparentés aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone), qui sont aujourd'hui les médicaments les plus prescrits dans les troubles du sommeil, il ne provoque ni dépendance, ni effet rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement.[48]

D'autres agonistes des récepteurs mélatoninergiques sont recherchés de nos jours. Ces recherches ont pour but de trouver un traitement aux troubles du sommeil dus à une altération du rythme circadien comme par exemple les troubles liés à un décalage horaire brutal ou encore les troubles retrouvés chez les aveugles qui, faute de luminosité reçue par la rétine, présentent souvent des retards de phase d'endormissement.
On retrouve le tasimelteon, en essai clinique de phase III aux Etats-Unis depuis aout 2010.[49]
Les résultats de ces essais semblent plutôt encourageants. En effet, il semble que le tasimelteon permet de réduire la latence d'endormissement et d'augmenter l'efficience du sommeil par rapport à un placebo.[50]

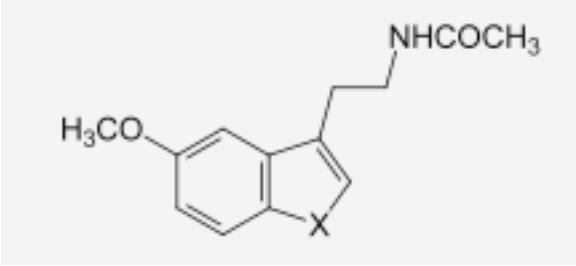
Ainsi ces agonistes mélatoninergiques pourraient à l'avenir trouver une place sur le marché du médicament afin de restaurer les cycles veille/sommeil.
Dans le cadre de la recherche sur les nouveaux antidépresseurs, la mélatonine, synchronisateur endogène des rythmes biologiques chez les mammifères, suscite un intérêt croissant depuis quelques années. En effet, la désorganisation des rythmes circadiens est caractéristique d'un bon nombre des troubles de l'humeur.

En France on trouve aujourd'hui une molécule aux propriétés agonistes des récepteurs de la mélatonine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché : L'agomélatine.

II.1.2. L'agomélatine, de la découverte à l'exploitation

Comme je le disais plus tôt, les antidépresseurs présents jusqu'alors sur le marché dérivent presque tous de la théorie monoaminergique. Ainsi la recherche s'est orientée vers l'étude de mécanismes non monoaminergiques dans le but de découvrir un nouveau traitement de la dépression. On peut citer parmi les voies explorées celle de la neurokinine 1 (neurotransmetteur), la corticotropine (hormone) ou encore du NMDA (N Methyl D Aspartate). Les deux premières voies ont offert des essais cliniques peu convaincants, la troisième, bien qu'ayant un bon potentiel antidépresseur, induit des effets indésirables trop importants.[27]
N'agissant pas directement sur les concentrations en monoamines cérébrales, l'agomélatine n'est pas considérée comme découlant de la théorie monoaminergique. Cependant lors des recherches ayant abouti à la synthèse du composé, le but n'était pas de trouver un nouveau traitement antidépresseur.

L'agomélatine est un bio-isostère naphthalénique de la mélatonine, synthétisée en 1991 par le Docteur Saïd Yous dans le laboratoire de Chimie Thérapeutique du Professeur Lesieur à la faculté de pharmacie de Lille.
On peut voir la comparaison des structures de la mélatonine et de l'agomélatine sur la figure 14.



	X
Mélatonine	NH
Agomélatine	CH=CH

Figure 14 : Différence de structure entre la mélatonine et de l'agomélatine [27]

A la fin des années 80, l'équipe du Professeur Daniel Lesieur s'intéresse, dans le cadre d'une collaboration avec les laboratoires Servier, à la conception, la synthèse et l'évaluation pharmacologique d'analogues de la mélatonine. En effet, la mélatonine apparaît prometteuse à la vue de ses nombreuses indications thérapeutiques potentielles. On sait qu'elle intervient dans les troubles des rythmes biologiques, on pense qu'elle aurait une influence sur les troubles dus aux décalages horaires, les désordres affectifs saisonniers, les insomnies, les déphasages veille/sommeil mais également sur la cécité et les processus de vieillissement.

Les chercheurs ont pour but de synthétiser un chronobiotique, une molécule capable d'influer sur l'horloge biologique. On sait alors que la mélatonine est capable d'une telle action, cependant elle présente un désavantage : son temps de demi-vie particulièrement court. L'idée est de découvrir une molécule agoniste des récepteurs mélatoninergiques plus stable que la mélatonine et qui pourrait ainsi interagir plus longuement avec les récepteurs avant son élimination.

Plusieurs ligands, dérivés de la structure de la mélatonine sont préparés et testés mais c'est le composé YS1, plus tard renommé S20098 qui retient l'attention des chercheurs.[51] Ce ligand possède une affinité pour les récepteurs mélatoninergiques de même ordre que celle de la mélatonine. Cette affinité a été démontrée *in vitro*, tout d'abord sur la *pars tuberalis* de mouton, puis, une fois les récepteurs mélatoninergiques clonés (en 1994), sur des cellules transfectées (c'est à dire auxquelles on a introduit un ADN exogène) exprimant le récepteur humain. Ces deux expériences prouvent alors une affinité de ce composé vis à vis des récepteurs mélatoninergiques.[52 ;53]

Pour concevoir cette molécule, le principe de bioisostérie a été appliqué en remplaçant le noyau indole de la mélatonine par un noyau naphtalène. Le nom de l'agomélatine ne sera donné à ce composé qu'en 1997 !

En 1994, les laboratoires Servier s'intéressent à cette molécule en vue de développer un médicament antidépresseur.
La justification de cette orientation vers le marché de la dépression est la suivante : Une dépression est souvent associée à une désynchronisation des rythmes circadiens entrainant des troubles du sommeil, de la régulation de la température corporelle et de la sécrétion de cortisol (hormone régulant les rythmes circadiens en complément de la mélatonine). Ces troubles étant potentiellement dus à un défaut de synthèse de la mélatonine par la glande pinéale, un agoniste mélatoninergique trouvera donc parfaitement sa place parmi les antidépresseurs.

De surcroit, on découvre que l'agomélatine possède une activité antagoniste sur les récepteurs 5HT2C à la sérotonine. Cette interaction est exploitée à la fin des années 90.
L'interaction sérotoninergique offre également à l'agomélatine une différence de taille avec un agoniste mélatoninergique simple et confère à l'agomélatine une activité sur les monoamines cérébrales, confirmant, pour Servier, son potentiel antidépresseur.

La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché est déposée en 2005. Cependant le Comité européen des médicaments à usage humain estime que l'efficacité n'a pas été suffisamment prouvée. Le laboratoire inclut alors de nouvelles études et soumet un nouveau dossier en septembre 2007. Le produit obtiendra son AMM européenne le 19 février 2009 et sera alors commercialisé progressivement dans l'Union Européenne.

Elle est aujourd'hui commercialisée dans plusieurs pays de l'Union Européenne, ainsi qu'en Ukraine et en Australie. On la retrouve sous les noms de Melitor®, Thymanax® et Valdoxan®.
En 2006 les laboratoires Novartis ont obtenu les droits pour développer le produit aux Etats-Unis. A l'heure actuelle, les essais de phase III ont débuté et la demande d'AMM devrait être déposée au plus tôt dans le courant de l'année.[54]

En France, l'agomélatine est arrivée en officine le 28 mai 2010, sous le nom de Valdoxan®, sous la forme d'un comprimé pelliculé destiné à la voie orale.
Chaque comprimé est dosé à 25mg d'agomélatine.

En raison des effets mélatoninergiques, le comprimé doit se prendre au coucher.

La posologie recommandée est de 25mg par jour. Cependant, à l'appréciation du prescripteur et selon la persistance des symptômes, elle pourra être augmentée à 50mg par jour, soit deux comprimés, au coucher en une prise.

Il est à noter que contrairement aux autres antidépresseurs comme les tricycliques, les IMAO, les IRSNA ainsi que les ISRS, l'agomélatine n'agit pas en augmentant directement la concentration synaptique en catécholamines.

Ainsi, malgré un mode d'action tout à fait innovant vis à vis des autres antidépresseurs, l'agomélatine possède un effet sur les dépressions caractérisées modérées à sévères. Ce sont les essais cliniques réalisés dans le cadre de l'obtention de l'AMM qui nous le montrent.

II.2. Etudes de l'activité de l'agomélatine

II.2.1. Etudes précliniques

Les études précliniques ont pour but la détermination de la structure de la molécule, l'étude de ses effets sur l'animal aux niveaux comportemental et biologique, et l'étude des organes cibles. On détermine, grâce à ces études la MTD (Maximal Tolerated Dose, la dose maximale tolérée chez l'animal), le NOEL (No Effect Level, la dose sans effet pharmacologique ou toxicologique chez l'animal) et le NOAEL (No Observable Adverse Effect Level, la dose sans effets secondaires). Grâce à ces données, on détermine alors le HED (Human Equivalent Dose, obtenue par multiplication de la NOAEL par un facteur spécifique à la race animale étudiée).

II.2.1.1. Démonstration de l'activité antidépressive en utilisant le modèle animal

Afin de prouver l'action antidépressive de l'agomélatine, différents tests, sur divers modèles animaux, ont été réalisés :

- Le test de la nage forcée : Des souris, soumise à un traitement ou non, sont plongées dans l'eau afin d'être soumises à une situation de stress aigu. Le temps qu'elles mettent alors pour se mettre à nager (temps d'immobilité) est chronométré. Plus ce temps est court, plus la molécule semble répondre à un modèle antidépresseur. Dans un modèle animal de la dépression, les souris ont reçu de l'agomélatine de façon répétée, à différentes doses. On observe alors que le temps d'immobilité baisse au cours du test de nage, à toutes les doses étudiées.[56]

- Le test de résignation acquise dans lequel les animaux sont, dans un premier temps, soumis à une série de chocs électriques qu'ils ne peuvent éviter. Dans un second temps les animaux sont toujours soumis à ces chocs mais ont alors un moyen de les éviter (en contournant la source par exemple). On remarque que les animaux soumis dans un premier temps aux chocs « obligatoires » se résignent, et acceptent les chocs sans chercher à les éviter. L'administration d'une molécule antidépressive va alors réduire ce déficit comportemental lors du test et les animaux chercheront alors à éviter le choc si il est évitable.

- Le test du stress chronique modéré : Ici des rongeurs sont soumis à différents paramètres, principalement environnementaux, induisant chez eux un état de stress. Cet état pourra être prévenu par l'administration d'une molécule aux propriétés antidépressives, ainsi le stress développé par un rongeur traité sera moindre.[52]

Cette activité antidépressive s'explique par différents mécanismes pharmacologiques.

II.2.1.2. Mécanismes pharmacologiques expliquant l'activité de l'agomélatine

L'agomélatine possède deux activités : elle permet une correction de l'humeur dépressive (indication de l'AMM) et une régulation des cycles veille/sommeil (hors AMM).

Ces activités trouvent leur explication dans les interactions de la molécule avec ses récepteurs :

II.2.1.2.1. Agonisme des récepteurs MT1 et MT2

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine. Cette stimulation permettrait de rétablir le rythme du cycle veille/sommeil. En effet le dépressif est très souvent victime de désordres importants au niveau de ce cycle d'où une alternance entre insomnies et hypersomnies. Dans d'autres cas, un décalage dans le rythme circadien entrainant des troubles du sommeil peut être élément déclencheur d'un épisode dépressif majeur.

Ces problèmes de sommeil seraient dus à la survenue de désordres dans la synthèse de mélatonine. En administrant l'agomélatine au coucher, la molécule va aller réguler le cycle en corrigeant les désordres. A long terme cette stimulation des récepteurs va entrainer une régulation physiologique naturelle de la production de mélatonine d'où un arrêt des troubles du sommeil.

Ce sont des études in vivo qui ont démontré cette propriété de rétablissement des rythmes par l'agomélatine. Différents modèles animaux de désynchronisation brutale des rythmes circadiens ont été utilisés :

- Chez des rongeurs placés en obscurité constante (modèle de cécité)
- Après une avance de phase du rythme lumière/obscurité chez des rats présentant un retard de phase
- Chez des rats infectés par le trypanosome, infection de la « maladie du sommeil » désynchronisant les rythmes circadiens
- Chez des rats et des hamsters âgés, qui en raison de leur âge, présentent des perturbations naturelles des rythmes circadiens.

Dans tous ces modèles, l'agomélatine restaure la réponse de l'horloge circadienne aux stimuli environnementaux tels que l'alternance de phases d'obscurité et de lumière.[27]
Cette activité de resynchronisation imputée à l'agomélatine est bien liée à son agonisme vis à vis des récepteurs MT1 et MT2 du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. En effet la lésion sélective de ce noyau entraine une inefficacité de l'agomélatine sur les cycles veille/sommeil.
Ainsi, on peut extrapoler que, chez l'homme, l'agomélatine a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens. Elle agit en induisant une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de la température temporelle et de la sécrétion de mélatonine. Ces trois paramètres provoquant l'endormissement.
De plus il a été dit qu'une courte exposition à l'agomélatine entrainait immédiatement un effet positif sur la resynchronisation du rythme circadien, ainsi les effets bénéfiques sur le sommeil se feront ressentir dès le début du traitement.[27]

II.2.1.2.2. Antagonisme des récepteurs $5HT_2C$

L'action mélatoninergique de l'agomélatine ne peut être responsable à elle seule de l'activité antidépressive de la molécule. Il s'est alors imposé de rechercher d'autres sites de liaisons à la molécule. L'analyse de l'affinité de l'agomélatine a donc été étendue à d'autres récepteurs centraux et périphériques. L'influence du produit sur différentes enzymes a également été étudiée.

Il est ressorti de cette étude une absence d'affinité pour la majorité des récepteurs étudiés, en particulier les récepteurs de types adénosine, adrénergique, dopaminergique, GABA, muscarinique, nicotinique, histaminique, les récepteurs des acides aminés excitateurs, des benzodiazépines, les récepteurs de types sigma mais aussi les canaux sodium, calcium et potassium.
En revanche on retrouve une affinité notable pour les récepteurs $5HT_2C$ à la sérotonine.
Des études pharmacologiques ont alors été menées pour démontrer que cette interaction produit un effet antagoniste. En effet en temps normal la sérotonine en se fixant à un récepteur $5HT_2C$ va activer une protéine G (les récepteur $5HT_2$ sont des récepteurs membranaires couplés aux protéines G), cette dernière va alors provoquer la fermeture des canaux potassiques membranaires. Les ions potassium sont alors « bloqués » dans la cellule, ce qui provoque une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation permet d'atteindre le seuil d'excitabilité du neurone. La liaison sérotonine/récepteur $5HT_2C$ est donc excitatrice pour le neurone.

En fait la protéine G est composée de trois sous-unités : α, β et γ. L'unité α est fixée à l'état inactif à une molécule de GDP (guanosine diphosphate). Lorsque le récepteur couplé à la protéine G est stimulé (ici par la sérotonine) la sous unité α éjecte la molécule de GDP, ce qui permet à une molécule de GTP (guanosine triphosphate) de venir se fixer sur le site vide. Il découle de cette fixation une instabilité au niveau de la structure de la protéine G : les sous unités α d'une part et $\beta\gamma$ d'autre part se séparent pour aller stimuler leurs effecteurs spécifiques. Dans le cas qui nous intéresse ici c'est la sous unité $\beta\gamma$ qui va aller activer une phospholipase C (enzyme transmembranaire). Cette phospholipase va permettre par une succession de mécanismes la libération d'ions calcium par le réticulum endoplasmique, c'est le signal calcique qui va permettre l'activation de diverses protéines. Dans notre cas cela abouti à la fermeture des canaux potassiques membranaires.[56]

En temps qu'antagoniste, l'agomélatine va empêcher cette cascade d'activation en empêchant tout simplement la fixation α-GTP, il n'y aura donc pas de séparation des sous unités et donc un blocage « à la source » de l'activation de la phospholipase C. le neurone n'atteindra pas son seuil d'excitabilité, la liaison agomélatine/$5HT_2C$ est donc inhibitrice.

Cet antagonisme avec les récepteurs $5HT_2C$ a ensuite été étudié *in vivo.* Ces tests ont pu mettre en évidence que l'agomélatine présente également *in vivo* des propriétés antagonistes avec ces récepteurs à la sérotonine.

On peut alors se demander comment une molécule antagoniste de récepteurs à la sérotonine peut posséder une activité antidépressive. En effet si on pose le problème simplement, un antagonisme des récepteurs à la sérotonine ayant des propriétés antidépressives viendrait nier la théorie mono-aminergique de la dépression évoquée plus tôt.

Cependant le mécanisme est plus complexe : en effet un antagoniste des récepteurs $5HT_2C$ va en réalité déclencher une augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal. J'ai souligné plus tôt que la théorie mono-aminergique constitue un modèle bien simpliste : la dépression est bien reliée aux taux de monoamines cérébrales mais les synthèses de celles ci sont imbriquées par des mécanismes complexes et chacune d'entre elles possède un rôle dans la régulation de l'humeur. Le système dopaminergique est bien impliqué car on a remarqué qu'une baisse de la concentration centrale en dopamine peut entrainer une dépression.

De même que les relations entre sérotonine et noradrénaline ne sont plus à démontrer. Même les ISRS qui, théoriquement, ne bloquent que les pompes de recapture de la sérotonine, affectent en réalité indirectement les taux de noradrénaline.[57]

Sur la figure 15 on peut voir l'influence de l'agomélatine sur les concentrations en monoamines cérébrales.

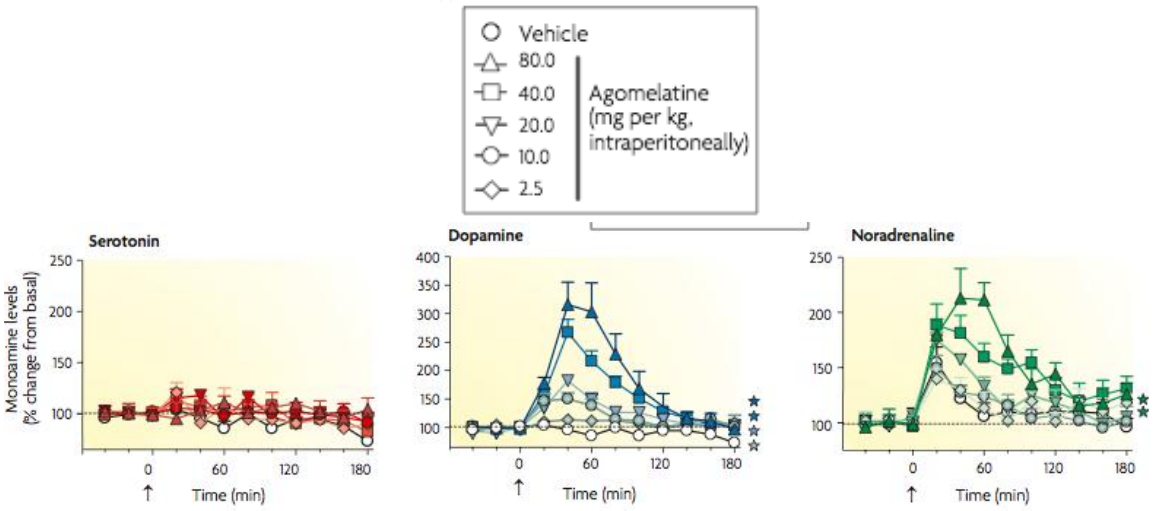


Figure 15 : Influence de différentes doses d'agomélatine administrées sur les taux de sérotonine, dopamine et noradrénaline [27]

Le fait que la molécule soit antagoniste de certains récepteurs $5HT_2$ est également un avantage dans la prise en charge de la dépression. En effet la stimulation des récepteurs $5HT_2$ entraine des effets peu souhaitables : agitation, nervosité et troubles sexuels.[58] Ainsi on peut supposer qu'en bloquant la stimulation de ces récepteurs avec un antagoniste on diminue ces effets souvent associés à la dépression.

Afin d'imputer le rôle antidépresseur de l'agomélatine à cet antagonisme, d'autres recherches ont porté sur la relation avec les récepteurs MT à la mélatonine. On remarque que lorsqu'on administre simultanément un antagoniste des récepteurs MT1 et MT2 avec de l'agomélatine, la libération de noradrénaline et de dopamine, ainsi que les effets qui en découlent ne sont pas bloqués. L'effet antidépresseur de la molécule est donc bien conséquence de son antagonisme avec les récepteurs $5HT_2C$.

Cet antagonisme semble également être responsable de propriétés anxiolytiques. En effet, chez le rat une activité anxiolytique a été démontrée par deux tests comportementaux. Ces tests évaluent l'intensité du blocage comportemental inné (exploration, comportement alimentaire…) ou acquis provoqué par des stimuli aversifs.

- Le test d'interaction sociale : il est basé sur la tendance qu'ont deux rats étrangers à établir un contact, dans une enceinte inconnue et fortement éclairée. La lumière vive est aversive, c'est à dire qu'elle représente une contrainte pour le rongeur, de même que le fait de se retrouver dans un endroit non familier. Ces contraintes mettent l'animal en état de « stress » et d'anxiété, qui tend à diminuer le nombre de contacts sociaux avec un autre animal. Si on administre une molécule anxiolytique comme les benzodiazépines, le nombre de contact se retrouve augmenté. En administrant de l'agomélatine aux rongeurs, on a obtenu une réponse positive à ce test, d'où l'hypothèse de propriétés anxiolytiques.[59]

- Le test de Vogel : dans ce test, des rats assoiffés ont la possibilité d'aller boire à un biberon distribuant de manière aléatoire des chocs électriques. Naît alors un conflit motivationnel « soif/punition » qui provoque une diminution du nombre de fois où le rat va aller s'abreuver. Si on administre alors un anxiolytique, l'anxiété créée par le conflit diminue et le nombre de léchages du biberon augmente. C'est ce qu'il se passe si on administre aux rats de l'agomélatine.[60]

De même que l'action antidépressive, cette activité anxiolytique découle de l'antagonisme $5HT_2C$ de la molécule et non de l'agonisme mélatoninergique.

Enfin, les tests sur l'animal permettent d'évaluer la dangerosité de l'utilisation du médicament à de fortes doses. Evidemment les résultats de ces tests ne seront pas forcément les mêmes si ces doses étaient administrées à l'Homme mais le modèle animal permet de donner un idée de la toxicité du produit. On parle de « données de sécurité préclinique ».

II.2.1.3. Données de sécurité précliniques

Les tests de doses effectués sur divers modèles animaux ont permis plusieurs observations quant aux conséquences de l'administration d'agomélatine à différents niveaux :

- Sur la sédation :

Après une administration unique, ou plusieurs administrations répétées, d'agomélatine à forte dose chez la souris, le rat et le singe, des effets sédatifs ont été observés.

- Sur l'induction des cytochromes p450 :

Chez le rongeur à partir de 125mg/kg/jour une induction forte du CYP2B et plus modérément des CYP1A et CYP3A a été observée. Tandis que chez le singe l'induction des cytochromes reste faible même à des doses plus élevées (jusqu'à 375 mg/kg/jour).

- Sur l'hépatotoxicité :

Lors d'administration à doses répétées, aucune hépatotoxicité n'a été relevée chez le rongeur ou le singe.

- Sur le passage de la barrière placentaire

L'agomélatine passe la barrière placentaire, on la retrouve alors dans le fœtus chez la rate gravide.

- Sur la reproduction :

Chez le rat et le lapin, l'agomélatine n'a eu aucun effet sur la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement pré et postnatal.

- Sur la génotoxicité :

In vitro et *in vivo*, l'agomélatine n'a montré aucun potentiel mutagène (capacité à modifier le génome) ou clastogène (capacité à induire des ruptures dans une molécule d'ADN).

- Sur la cancérogenèse :

Chez le rat et la souris, après administration de doses 110 fois supérieures à la dose thérapeutique, l'agomélatine a entrainé une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques.

- Sur la toxicité cardiaque :

Lors du test hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) visant à évaluer la capacité d'une molécule à prolonger l'espace QT (induisant un risque d'arythmie cardiaque), l'agomélatine n'a pas montré d'effet néfaste chez le chien. Elle ne modifie pas non plus le potentiel d'action des cellules de Purkinje (également chez le chien).

- Sur le risque de convulsion :

Chez la souris et le rat, lors d'administrations intra péritonéales de fortes doses (jusqu'à 128 mg/kg/jour), l'agomélatine n'a pas montré de propriétés proconvulsivantes.

II.2.2. Etudes de phases I

Les études de phase I sont effectuées sur un groupe réduit de volontaires sains ou de patients atteints en impasse thérapeutique. Elles permettent d'évaluer la tolérance, l'absence d'effets secondaires graves ainsi que la cinétique et le métabolisme de la molécule chez l'homme.

On a ainsi pu démontrer chez le volontaire sain :

L'absence de développement de troubles de la fonction sexuelle : Grace aux scores SexFX (Sex Effect Scale), obtenus par un questionnaire évaluant par un système d'échelle les dysfonctions sexuelles provoquées par l'administration d'un produit, on a pu montrer que l'agomélatine préserve la fonction sexuelle (contrairement à la paroxétine, à laquelle l'agomélatine était comparée dans l'étude)

L'absence d'effets addictifs : L'étude sur les volontaires, soumis au questionnaire ARCI (Addiction Research Center Inventery, évaluant le développement d'une addiction suite à l'administration d'un produit), a permis de démontrer l'absence de potentiel addictif de la molécule.

De plus les volontaires sains n'ont pas exprimé de remarques quant à une quelconque altération de la vigilance diurne ou de la mémoire.

Aucune variation significative du poids n'a été observée versus placebo. Ainsi qu'aucune variation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle.

II.2.3. Etudes de phase II

Les études de phase II ont pour but de démontrer l'efficacité du produit, ainsi que d'en déterminer la posologie optimale.

L'efficacité est démontrée sur un nombre réduit de patients atteints en comparant ici l'action antidépressive de l'agomélatine à celle d'un placebo. Il s'agit d'études randomisées (c'est à dire en répartition aléatoire), en double insu (ou double aveugle, ce qui signifie qu'à la fois le patient et l'examinateur ignorent le traitement donné). Ces études ont permis de prouver que, versus placebo, l'agomélatine possède une activité antidépressive.

Pour déterminer la posologie optimale, on travaille sur un plus grand groupe de patients en administrant à chacun d'eux une dose différente. L'action antidépressive ainsi que les effets secondaires sont évalués grâce à une série de questionnaires. On détermine alors la dose thérapeutique optimale, c'est à dire la posologie à laquelle le rapport bénéfice/risque sera idéal (Amélioration de l'état du patient pour le moins d'effets indésirables possibles). Pour l'agomélatine, la posologie optimale déterminée est de 25mg/jour. Cette posologie pouvant être doublée en cas de non réponse au traitement au bout de deux semaines.

Ces études permettent également d'observer les effets indésirables chez le patient dépressif. On a ainsi pu confirmer, par exemple, l'absence de retentissement du produit sur la fonction sexuelle. En effet une étude randomisée, menée en double aveugle chez 277 patients dépressifs traités par agomélatine versus placebo pendant 12 semaines, n'a pas montré de différence significative sur le critère principal du score SexFX.

Une étude sur le syndrome de sevrage a également été menée. Elle concernait 337 patients randomisés en deux groupes, en double aveugle, pendant 12 semaines. Un groupe recevait de l'agomélatine 25mg/j tandis que l'autre recevait de la paroxétine 20mg/j. Au terme des 12 semaines, les patients en rémission ont été à nouveau séparés en deux groupe : le premier groupe continuant à recevoir le traitement, l'autre recevant un placebo (ce qui correspond donc à l'arrêt du traitement) pendant deux semaines. Le critère principal de l'étude était alors le nombre moyen de symptômes de sevrage.

Il est ressorti qu'au bout d'une semaine, les patients ayant arrêté l'agomélatine n'ont pas ressenti plus de symptômes de sevrage que ceux l'ayant continué. Tandis que ceux ayant arrêté la paroxétine ont eu plus de symptômes de sevrage que ceux l'ayant continué.

Ces études ont ainsi permis de confirmer la bonne tolérance de l'agomélatine à sa dose optimale.

II.2.4. Etudes de phase III

Les études de phases III sont effectuées sur un grand nombre de patients atteints de dépression caractérisée. Il s'agit d'études comparatives : on oppose l'agomélatine à un placebo ou à un traitement de référence (ici il s'agit des antidépresseurs présents sur le marché, les plus fréquemment prescrits aujourd'hui). Elles visent également à confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament.

II.2.4.1. Etudes cliniques à court terme versus placebo

Ces études consistent à traiter des patients dépressifs modérés à sévères pendant une durée de 6 à 8 semaines. Cinq études de phase III ont été réalisées. Il s'agit d'études randomisées, contrôlées versus placebo, en double insu.

Les deux premières études ont été effectuées à doses flexibles (25 à 50mg/j) d'agomélatine sur des patients âgés de 18 à 65 ans, ayant un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score de l'échelle HAMD (*voir I.2.3 Utilisation des échelles de sévérité*) devant être au moins égal à 22 (dépression modérée à sévère). Dans la première étude les patients sont traités en ambulatoire, dans la seconde en ambulatoire ou hospitalisés. La posologie administrée était de 25mg par jour en début d'étude, pouvant être doublés à 50mg par jour au bout de deux semaines en cas de non réponse.

Le critère de jugement à été l'évolution du score HAMD, on dit le patient « répondeur » si le score a diminué d'au moins 50%

Les résultats sont retransmis dans le tableau ci dessous :

Etude	**Nombre de patients**	**Score moyen à l'HAMD à l'inclusion**	**Score moyen à l'HAMD à la semaine 6**	**Différence entre les groupes ***	**Pourcentage de patients répondeurs**
1 agomélatine placebo	 116 119	 27,4 27,2	 13,9 17,0	3,44	 54,3% 35,3%
2 agomélatine placebo	 106 105	 26,5 26,7	 14,1 16,5	2,30	 49,1% 34,3%

* Amélioration du score observée avec l'agomélatine par rapport au placebo. Ces résultats ont été ajustés par rapport au score à l'inclusion.

L'efficacité de l'agomélatine a donc été supérieure à celle du placebo dans les deux études

Les trois études suivantes ont été effectuées versus placebo et comparateur actif : la fluoxétine à 20mg/j ou la paroxétine à 20mg/j (doses usuelles utilisées en thérapeutique) pendant une durée de 6 à 8 semaines.
Ces études ont pour but de vérifier la sensibilité de l'essai.

Dans deux de ces études la dose d'agomélatine administrée a été de 25mg/j, dans la troisième elle était de 50mg/j
Encore une fois, les patients devaient être âgés entre 18 et 65 ans, avoir un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-VI et un score sur l'échelle HAMD au moins égal à 22.

Le critère principal de jugement a été l'évolution du score HAMD.

Les résultats sont regroupés ci dessous :

Etude	**Nombre de patient**	**Score moyen HALD à l'inclusion**	**Score moyen HAMD à la semaine 6**	**Différence entre les groupes**
1				
agomélatine 25mg/j	129	27,6	14,5	1 ,17°
placebo	147	28,0	15,9	
fluoxétine 20mg/j	133	27,5	13,3	2,55°°
2				
agomélatine 25mg/j	141	25,7	13,0	0,63°
placebo	137	26	13,8	
paroxétine 20mg/j	137	26,1	12,2	1,58°°
3				
agomélatine 25mg/j	148	26,4	12,0	0,90°
agomélatine 50mg/j	147	26,5	13,4	-0,41°
placebo	158	26,9	13,4	
fluoxétine 20mg/j	146	26,5	12,5	0,53°°

° Agomélatine versus placebo
°° Comparateur actif versus placebo
En rouge : résultats significatifs

Dans les trois études l'efficacité de l'agomélatine n'a pas été signicativement différente de celle du placebo. Dans ces études, la présence du comparateur permettait de valider la sensibilité de l'essai. L'efficacité du comparateur a été signicativement supérieure à celle du placebo dans une seule étude (la première).
Dans ces études l'agomélatine n'a pas été comparée au comparateur actif car ce n'était pas le but de l'étude, les études résumant les comparaisons d'efficacité agomélatine versus comparateurs sont retranscrites plus loin.

II.2.4.2. Etudes cliniques de maintien de l'efficacité versus placebo

Deux études ont été réalisées chez des patients dépressifs récurrents pendant 24 à 26 semaines afin de montrer le maintien de l'activité de l'agomélatine.

Les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, avoir un syndrome dépressif majeur selon le DSM-IV et un score HAMD au moins égal à 22.
Ces patients ont été traités en ambulatoire.

Dans les deux études tous les patients avaient été préalablement traités par l'agomélatine pendant 8 à 10 semaines. A la fin de cette période, les patients améliorés (HAMD $\leq$ 10) étaient randomisés en deux groupes : l'un recevant alors l'agomélatine, l'autre le placebo.

Dans la première étude, les patients agomélatine ont reçu une dose fixe de 25mg/j maintenue pendant une période en aveugle jusqu'à une éventuelle rechute pour une durée maximale de 26 semaines.

Dans la seconde étude, les patients agomélatine ont reçu une dose flexible de 25mg/j ou 50mg/j également en aveugle pour une durée maximale de 26 semaines également.

Dans cette étude, les critères d'inclusion ont été plus nombreux : deux autres scores ont été ajoutés à l'échelle HAMD : niveau de sévérité globale évalué par le clinicien, intensité de la dépression, impact fonctionnel de la maladie sur la vie professionnelle, sociale et familiale.

Pour les deux études, le critère principal de jugement a été l'incidence cumulée de rechute pendant une période de suivi de six mois. Une rechute est définie par un score total HAMD $\geq$ 16, un suicide ou une tentative de suicide ou une sortie d'essai pour manque d'efficacité.

Les résultats sont regroupés ci dessous :

Etude	Nombre de patients randomisés	Score moyen HAMD à l'inclusion	Incidence cumulée de rechute sous agomélatine	Incidence cumulée de rechute sous placebo
1 agomélatine 25mg/j placebo	 187 180	26,3	25,9%	24,8%
2 agomélatine 25-50mg/j placebo	 165 174	27,0	21,7%	46,6%

L'incidence cumulée à 6 mois de rechute n'a pas été différente entre placebo et agomélatine dans la première étude alors que dans la seconde étude elle a été plus faible dans le groupe agomélatine que dans le groupe placebo.

Les résultats de la seconde étude peuvent être représentés sous forme de graphique (figure 16).

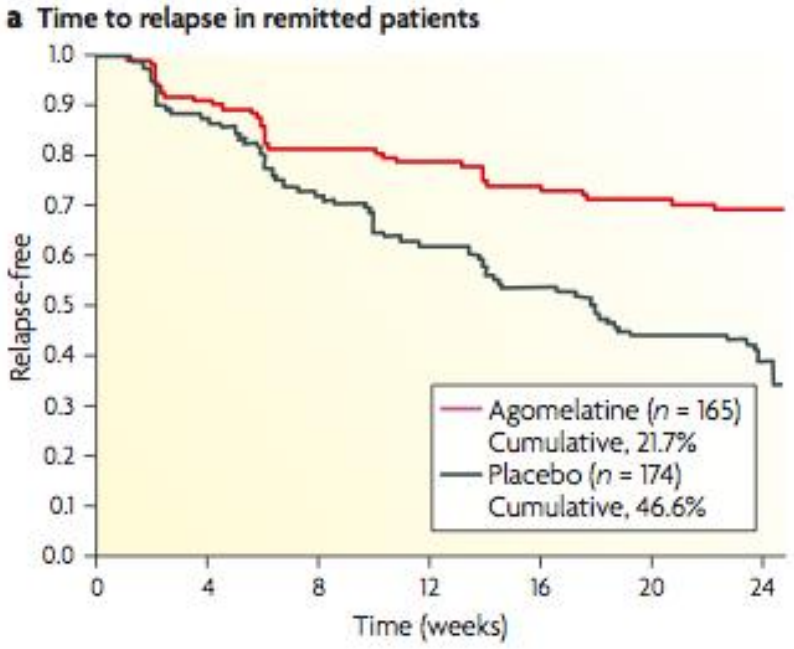


Figure 16 : Incidence cumulée de rechute en fonction du temps [27]

Ainsi chez des patients répondeurs à l'agomélatine, traités à dose flexible de 25 à 50mg/j, l'étude montre une réduction de l'incidence cumulée de rechute à 6 mois par rapport au placebo.

II.2.4.3. Etudes cliniques versus comparateur actif

Trois études de phase III versus comparateur actif (fluoxétine, sertraline et venlafaxine, respectivement deux ISRS et un IRSNA) ont été présentées mais seule l'étude versus venlafaxine a été examinée par l'EMEA (European Medicines Evaluation Agency ou Agence européenne du médicament) pour l'octroi de l'AMM en raison de la finalisation trop tardive des deux autres.

L'agomélatine a été administrée à dose flexible de 25 ou 50mg/j et les comparateurs ont été administrés aux posologies usuelles en ambulatoire.
L'objectif, le comparateur et le critère principal d'efficacité ont été différents dans les trois études.

II.2.4.3.1. Etude versus fluoxétine

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif de comparer l'activité antidépressive de l'agomélatine à celle de la fluoxétine (Prozac®, ISRS).

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 65 ans, présenter un syndrome dépressif majeur selon le DSM-IV et un score sur l'échelle HAMD au moins égal à 25.

Les posologies étaient flexibles pour l'agomélatine et la fluoxétine, les augmentations éventuelles de doses se faisant conformément au RCP : après deux semaines dans le groupe agomélatine et après quatre semaines dans le groupe fluoxétine.

La durée de l'étude était de 8 semaines suivie d'une prolongation optionnelle en double aveugle de 16 semaines.

Le critère principal de jugement a été, ici, l'efficacité à court terme mesurée par l'évolution du score HAMD à 8 semaines de traitement.
Des critères secondaires d'évaluation ont été étudiés parmi lesquels :
Le pourcentage de patients répondeurs (patient dont le score HAMD a diminué de plus de 50%)
La qualité du sommeil, après huit semaines de traitements, explorée par le questionnaire LESQ **Annexe 2** (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire)
Le niveau de gravité de l'état dépressif évalué par le clinicien et son évolution dans le temps
L'anxiété évaluée par une échelle spécifique (HAM-A ou Hamilton Rating Scale for Anxiety)

Données de l'étude :

Patients randomisés : 515
Moyenne d'âge : 42 ans
Sexe : 77,7% de femmes
La dose journalière a été augmentée dans 28% des cas dans le groupe agomélatine et dans 20% des cas dans le groupe fluoxétine

Les résultats sur le critère principal de jugement sont regroupés ci-dessous :

Traitement administré	**Nombre de patients**	**Score moyen à l'inclusion**	**Score moyen à 8 semaines**	**Différence entre les traitements**
Agomélatine	247	28,5	11,1	1,49
Fluoxétine	257	28,7	12,7	

Ainsi après huit semaines, la différence du score HAMD entre les deux groupes de 1,49 point est en faveur de l'agomélatine.

De plus le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant 8 semaines (pour inefficacité ou événement indésirable) a été de 30 (11,9%) avec l'agomélatine et de 45 (17,1%) avec la fluoxétine.

Les résultats pour les critères secondaires sont les suivants :

Le pourcentage de patients répondeurs a été de 71,7% dans le groupe agomélatine et de 63,8% dans le groupe fluoxétine (le résultat a été jugé non significatif)
L'amélioration des troubles du sommeil a été similaire dans les deux groupes
L'évolution positive du niveau de gravité de la pathologie chez les patients répondeurs a été légèrement supérieure dans le groupe agomélatine
L'anxiété après huit semaines de traitement n'a pas été différente entre les deux groupes.

En conclusion cette étude a montré une efficacité statistiquement supérieure de l'agomélatine par rapport à la fluoxétine à huit semaines sur le critère d'évaluation principal.

II.2.4.3.2. Etude versus la sertraline

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'agomélatine à celle de la sertraline (Zoloft®, ISRS) sur l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité chez des patients dépressifs.

Les patient inclus devaient être âgés de 18 à 60 ans, présenter un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et un score HAMD d'au moins 22 (dépression modérée à sévère).

La durée de l'étude était de 6 semaines avec une prolongation optionnelle en double aveugle pendant 18 semaines pour les patients répondeurs.

Les posologies administrées étaient flexibles (agomélatine 25 ou 50 mg et sertraline 50 ou 100mg) et le traitement a été donné en ambulatoire.

Le critère principal de jugement était l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité évaluée chaque semaine pendant six semaines. L'enregistrement du sommeil était effectué tous les jours jusqu'à la fin de la sixième semaine.

Les critères secondaires de jugement étaient les suivants :

L'évolution du score HAMD et le pourcentage de patients répondeurs à 6 semaines
L'évolution de l'évaluation de la sévérité de la pathologie à 6 semaines
Les items « endormissement » et « qualité du sommeil » du questionnaire LESQ
L'évolution de l'anxiété à 6 semaines

<u>Données de l'étude :</u>

Patients randomisés : 313
Moyenne d'âge : 44 ans
Sexe : 71% de femmes
HAMD moyen initial : 26,1 pour le groupe agomélatine et 26,5 pour le groupe sertraline
La dose journalière administrée a été augmentée dans 25% des cas dans le groupe agomélatine et dans 24,5% des cas dans le groupe sertraline

Résultats sur le critère principal :

Dès la première semaine, une amélioration de l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité a été retrouvée dans le groupe agomélatine contrairement au groupe sertraline. Cette amélioration n'a pas été retrouvée au delà de la semaine 1.

De plus le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant six semaines a été de 21 (13,6%) sous agomélatine et de 30 (18,9%) sous sertraline.

Résultats sur les critères secondaires :

Score sur l'échelle HAMD à six semaines de traitement : la différence entre le groupe agomélatine et le groupe sertraline est 1,68 points, en faveur de l'agomélatine
Le pourcentage de patients répondeurs n'a pas été signicativement différent entre les deux groupes.

L'évolution de la sévérité de la pathologie a été moindre avec la sertraline qu'avec l'agomélatine.

Les résultats sur le questionnaire LESQ n'ont montré aucune différence à 6 semaines dans chacun des quatre items. Cependant à la deuxième semaine, les items « endormissement » et « qualité du sommeil » ont été plus améliorés avec l'agomélatine qu'avec la sertraline.

Pour l'anxiété, les scores sur l'échelle HAM-A ont été signicativement améliorés dans le groupe agomélatine par rapport au groupe sertraline

En conclusion, cette étude montre une amélioration de l'amplitude relative des profils des cycles activité/repos plus grande sous agomélatine à la première semaine de traitement.
De même la mesure de l'efficacité antidépressive évaluée par l'évolution du score HAMD a montré une différence en faveur de l'agomélatine.

II.2.4.3.3. Etude versus venlafaxine

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, réalisée en double aveugle, ayant pour objectif de comparer l'effet de l'agomélatine à celui de la venlafaxine (Effexor®, IRSNA) sur les troubles du sommeil ressentis par les patients déprimés.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 60 ans, présenter un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV et avoir un score sur l'échelle HAMD d'au moins 20 (dépression modérée à sévère).

La durée de l'étude était de six semaines avec prolongation optionnelle en double aveugle de 18 semaines supplémentaires pour les patients répondeurs.

Les patients étaient traités en ambulatoire avec des posologies journalières de 25 ou 50mg pour l'agomélatine et de 75 ou 150mg pour la venlafaxine.

Le critère de jugement principal était l'endormissement, évalué par l'item correspondant du questionnaire LESQ.
Le questionnaire LESQ était soumis aux patients à plusieurs reprises : après 1, 2 et 3 semaines de traitement.

Les critères secondaires suivants ont également été étudiés :

Score HAMD à six semaines et pourcentage de patients répondeurs
Le niveau de gravité de l'état dépressif évalué par le clinicien et son évolution dans le temps
Les trois autres items du LESQ hebdomadaire
L'évolution de l'anxiété à six semaines de traitements

Données de l'étude :

Patients randomisés : 332
Moyenne d'âge : 40 ans
Sexe : 71% de femmes
HAMD moyen à l'inclusion : 25,9 dans le groupe agomélatine et 26 dans le groupe venlafaxine
La dose journalière a été augmentée dans 14% des cas dans le groupe agomélatine et dans 10% des cas dans le groupe venlafaxine

Les résultats concernant le critère principal de jugement sont regroupés dans le tableau ci dessous.

	Semaine 1	**Semaine 2**	**Semaine 3**
Agomélatine	38,5 +/- 17,0 21,5	36,1 +/- 17,5 18,6	32,4 +/- 15,6 16,8
Venlafaxine	44,3 +/- 15,9 28,4	41,1 +/- 17,2 23,9	37,2 +/- 16,4 20,8
Différence entre agomélatine et venlafaxine	5,77	4,98	4,78

En rouge : résultats obtenus à l'item endormissement du LESQ

Ainsi après trois semaines de traitement la composante « endormissement » du questionnaire LESQ a été signicativement plus améliorée par l'agomélatine que par la venlafaxine.
Il est à ajouter que pour l'agomélatine le nombre de patients ayant arrêté le traitement à 6 semaines à été de 15 soit 9% alors que pour la venlafaxine il a été de 36 soit 21,5%.

Les résultats pour les critères secondaires sont les suivants :

Après six semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence significative de l'évolution du score HAMD entre les groupes agomélatine et venlafaxine.

Le nombre de patients répondeurs n'a pas été signicativement différent entre les deux groupes.

L'évaluation de l'évolution de la sévérité du syndrome dépressif a été légèrement meilleure pour les patients traités par agomélatine que par venlafaxine.

Les autres items du questionnaire LESQ ont été signicativement différents entre les deux groupes, en faveur de l'agomélatine :

- Dès la première semaine de traitement pour la qualité du sommeil, avec un maintien à six semaines
- Dès la deuxième semaine de traitement pour la qualité du réveil
- Uniquement à la première semaine de traitement pour l'amélioration de la vigilance diurne

Après six semaines de traitement il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'évolution de l'anxiété

En conclusion, cette étude montre une plus grande amélioration du critère « endormissement » sous agomélatine que sous venlafaxine bien qu'aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'évolution du score HAMD.
Il est également à souligner que cette étude inclut des dépressions moins sévères (HAMD $\geq$ 20) que les autres études.[60;61]

II.2.5. Etudes de phase IV

Ces études sont également nommées « études post-marketing » car elles ont lieu après commercialisation du produit. Ces études sont en fait réalisées à partir des déclarations de pharmacovigilance concernant les effets secondaires non décrits dans le RCP ou les complications tardives observées chez les patients recevant le traitement. Ces déclarations de pharmacovigilance peuvent être effectuées par les médecins, les pharmaciens et depuis le 12 juin 2011 par les patients eux-mêmes.

L'agomélatine possède également un plan de gestion de risque. En effet il a été dit qu'une surveillance particulière devait être faite concernant le risque suicidaire (les patients présentant un risque suicidaire ont été exclus des études). En effet, certains antidépresseurs déclenchant une levée d'inhibition du risque suicidaire, par analogie avec ces derniers, ce risque doit être surveillé avec l'agomélatine.

De plus dans les études de phase III, les patients âgés de plus de 65 ans ont été exclus. Le laboratoire s'est donc engagé auprès de l'EMEA à réaliser une étude d'efficacité et d'acceptabilité de l'agomélatine chez les patients âgés, en particulier chez le sujet de plus de 75 ans. Les résultats de cette étude ne sont pour l'heure pas connus.
Quant aux pays étrangers où l'agomélatine a été commercialisée avant de l'être en France aucune expérience post commercialisation n'est encore disponible.

Les caractéristiques aujourd'hui connues de l'agomélatine sont regroupées dans le RCP du Valdoxan®.
La pharmacocinétique, tout d'abord, permet de connaître le devenir de l'agomélatine dans l'organisme.

II.3. Pharmacocinétique de l'agomélatine

II.3.1. Pharmacocinétique « générale »

Le terme de pharmacocinétique générale désigne ici la pharmacocinétique théorique chez un patient ne présentant pas d'altération physiologique pouvant affecter la pharmacocinétique d'une molécule (comme par exemple une insuffisance rénale). C'est donc le devenir de la molécule dans l'organisme de la majorité des patients.

II.3.1.1. Absorption

L'agomélatine s'administre par voie orale, le comprimé arrive alors dans l'estomac pour suivre le tractus digestif. L'agomélatine est alors absorbée dans l'intestin à plus de 80%.
La biodisponibilité absolue, c'est à dire la quantité et la vitesse qui caractérisent le passage de la molécule dans le sang est faible en raison d'une forte métabolisation : moins de 5% à dose thérapeutique orale. Cette biodisponibilité absolue est très variable selon l'individu : Elle est par exemple plus élevée chez la femme que chez l'homme, elle est augmentée par la prise de contraceptifs oraux et diminuée par la consommation de tabac. La prise alimentaire, quant à elle, ne modifie ni la biodisponibilité, ni l'absorption. Cependant une alimentation fréquemment riche en graisses augmente la variabilité de l'exposition systémique à l'agomélatine.

Le pic de concentration plasmatique, c'est à dire le moment où la concentration en agomélatine dans le sang sera maximale est atteint en 1 heure.

Si l'on administre la molécule aux doses thérapeutiques, l'exposition systémique augmente proportionnellement aux doses administrées. A des doses plus élevées on observe un effet de premier passage hépatique : la substance active subit une métabolisation hépatique présystémique avant d'atteindre la circulation générale.

Le temps de demi-vie (temps pour que la concentration initiale soit diminuée de moitié) de l'agomélatine sera de deux heures.

En sachant que l'action sera maximale en 1 heure, il conviendra d'administrer l'agomélatine le soir afin de faire correspondre la simulation mélatoninergique avec le pic de mélatonine naturel.[27]

II.3.1.2. Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre, c'est à dire le volume fictif en litres dans lequel serait distribué le médicament, est d'environ 35L.
L'agomélatine se lie à 95% aux protéines plasmatiques (d'où une faible fraction libre dans le compartiment sanguin). Ce pourcentage de liaison ne varie pas selon la concentration et n'est pas modifié par l'âge ou l'insuffisance rénale. Par contre la fraction libre est doublée chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

II.3.1.3. Métabolisation

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement métabolisée, en particulier par les isoenzymes 1A2 du cytochrome P450 et plus faiblement par les isoenzymes 1A1 et 2C9 de ce même cytochrome. Les principaux métabolites issus de cette métabolisation (agomélatine déméthylée et hydroxylée) ne sont pas actifs, ils sont alors rapidement conjugués et éliminés dans les urines.[62]

II.3.1.4. Elimination

La demi vie plasmatique de la molécule étant comprise entre 1 et 2h, son élimination est rapide. La clairance (volume de sang totalement épuré de la molécule par unité de temps) est d'environ 1100 ml/minute, elle est donc élevée.
L'excrétion est principalement urinaire (80%) sous forme de métabolites inactifs (l'excrétion urinaire sous forme inchangée, donc active, est négligeable).

II.3.2. Modification de la pharmacocinétique

On sait que la pharmacocinétique d'un médicament peut être modifiée : Par certaines pathologies comme l'insuffisance rénale ou par la consommation de certains aliments… Il est donc convenu d'étudier les variations pharmacocinétiques possibles de l'agomélatine.

Tout d'abord en cas d'insuffisance rénale sévère, aucune modification significative de la pharmacocinétique n'a été observée chez les patients étudiés après une administration unique de 25mg d'agomélatine. Cependant, chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères, l'utilisation devra se faire avec prudence car les données cliniques recueillies sont insuffisantes pour généraliser. Le médicament doit donc être prescrit avec précaution chez ces patients.

Ensuite, en cas d'insuffisance hépatique, la pharmacocinétique sera bouleversée (l'agomélatine étant métabolisée/inactivée par le foie). Dans une étude chez des patients cirrhotiques présentant une insuffisante hépatique légère (classe A au score de Child Pugh, évaluant la sévérité d'une cirrhose) ou modérée (Child Pugh, classe B) l'exposition plasmatique après une administration de 25mg d'agomélatine a été fortement augmentée (70 fois pour les classes A et 140 fois pour les classes B) par rapport à d'autres volontaires ne présentant pas d'insuffisance hépatique. Ainsi le Valdoxan® est contre indiqué chez les patients insuffisants hépatiques.
De plus, avant d'instaurer le traitement, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé (*Voir II.5.5. Précaution d'emploi sur la fonction hépatique*).

Enfin la cinétique de la molécule ne sera pas modifiée par une administration répétée d'agomélatine.

En ce qui concerne l'influence des caractéristiques génétiques sur la pharmacocinétique de la molécule, il n'existe pas de données cliniques (absence de recherches sur les différents groupes ethniques).

II.4. Effets indésirables de l'agomélatine

II.4.1. Comparaison avec les effets indésirables des autres antidépresseurs

Le principal problème des antidépresseurs présents sur le marché sont les effets indésirables qu'ils sont susceptibles de déclencher : troubles du sommeil, levée d'inhibition suicidaire, prise de poids, irritabilité, troubles de la fonction sexuelle, dépendance au médicament, syndrome de sevrage… Effets d'autant plus indésirables qu'ils sont subis par une personne dépressive ayant alors une faible capacité physique et psychologique pour les supporter.

D'après les études de phases II et III, le Valdoxan® présenterait moins d'effets indésirables que les antidépresseurs déjà présents sur le marché.

- Sur les troubles du sommeil : En effet on ne peut nier son effet positif sur le rétablissement des rythmes circadiens, permettant ainsi de réduire les troubles du sommeil, ainsi que l'irritabilité pouvant y être associée. D'après le RCP, chez des volontaires sains, le médicament n'a altéré ni la vigilance diurne, ni la mémoire. Chez des patients déprimés ce dernier a augmenté le sommeil lent profond (le fameux sommeil dit « réparateur ») sans modifier ni la quantité, ni le délai d'apparition du sommeil paradoxal (dernière phase d'un cycle de sommeil, succédant à celle du sommeil profond). Chez ces patients on a également constaté un raccourcissement du délai d'endormissement et du temps de survenue de la fréquence cardiaque minimale. Les patients ont approuvé que la qualité de leur sommeil s'était signicativement améliorée dès la première semaine de traitement sans altération de leurs capacités durant la journée.

- Sur la fonction sexuelle : Une étude comparative mesurant spécifiquement les dysfonctionnements sexuels a été effectuée sur des patients en rémission. Cette étude utilisait les scores SeXFX. Il en est ressorti que le nombre de dysfonctions sexuelles chez les patients traités par Valdoxan® était inférieur à celui observé sous Venlafaxine (Effexor®, IRSNA), de façon, cependant, non statistiquement significative. Une seconde étude, utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), relative au désir et à l'orgasme, a permis de montrer que la prise de Valdoxan® n'était pas associée à des troubles de la fonction sexuelle. Enfin, comme il l'a été dit plus tôt, chez les volontaires sains, l'agomélatine préserve la fonction sexuelle, contrairement à la paroxétine (Deroxat®, IRS).

- Sur le poids et la fonction cardiaque : Dans les études cliniques, l'agomélatine n'a modifié ni le poids, ni la fréquence cardiaque, ni la tension artérielle des patients traités.

- Sur la dépendance : Comme il l'a été montré, l'agomélatine ne provoque pas de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Quant à l'étude sur les volontaires sains, elle a montré que le Valdoxan® ne présente pas de propriétés addictives.[60]

Cependant l'agomélatine n'est pas un produit miracle et les études menées avant sa mise sur le marché ont montré que les 3900 patients traités pouvaient ressentir certains effets indésirables.

II.4.2. Effets indésirables de l'agomélatine

Ces effets étaient en général d'intensité légère à modérée et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets les plus fréquemment constatés étaient des sensations vertigineuses ou des nausées, souvent transitoires et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Ci dessous, sont regroupés les effets indésirables décris dans le RCP selon la convention :
« **très fréquent** » : ressenti par au moins un patient sur dix
« **fréquent** » : ressenti par au moins un patient sur cent
« **peu fréquent** » : ressenti par au moins un patient sur mille
« **rare** » : ressenti par au moins un patient sur dix mille
« **très rare** » : ressenti par moins d'un patient sur dix mille
« **fréquence inconnu** » : données insuffisantes pour estimer la fréquence de l'effet

II.4.2.1. Au niveau du système nerveux

Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, insomnie, migraine (**fréquent**) et paresthésie (**peu fréquent**).
Les patients conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machine devront être mis en garde des risques de somnolence et de sensation vertigineuse.

II.4.2.2. Au niveau oculaire

Vision trouble (**peu fréquent**)

II.4.2.3. Au niveau gastro-intestinal

Nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute (**fréquent**)

II.4.2.4. Au niveau de la peau et du tissu sous cutané

Hyperhydrose (**fréquent**), eczéma (**peu fréquent**) et rash érythémateux (**rare**)

II.4.2.5. Au niveau musculosquelettique

Douleur dorsale (**fréquent**)

II.4.2.6. Au niveau général

Fatigue (f**réquent**)

II.4.2.7. Au niveau hépatobiliaire

Augmentation (jusqu'à plus de 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) des ALAT et/ou des ASAT (**fréquent**) et hépatite (**rare**)

II.4.2.8. Au niveau psychiatrique

Anxiété (**fréquent**), idées ou comportements suicidaires (**fréquence inconnue**)

En ce qui concerne le niveau psychiatrique, il est toujours difficile, lorsque l'on parle d'antidépresseur, de tenir la molécule responsable de l'effet indésirable. En effet, le patient déprimé présente un certain nombre de symptômes liés à la nature même de la maladie. Il est donc complexe d'établir quels symptômes découlent de la maladie ou du traitement par antidépresseur.

Au vu de ces effets indésirables, il convient de respecter certaines précautions d'emploi lors de la prise de d'agomélatine.

II.5. Précautions d'emploi

II.5.1. Chez l'enfant et l'adolescent

Tout d'abord, en raison du manque de données et en l'absence d'études réalisées, l'agomélatine ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent. La stratégie thérapeutique à l'heure actuelle concernant ces tranches d'âge prône la psychothérapie dans le traitement de la dépression.

Des essais thérapeutiques, concernant d'autres antidépresseurs, ont par ailleurs montré qu'administrés chez l'enfant ou l'adolescent ces médicaments entrainent une forte augmentation des comportements hostiles (type agressivité, colère et opposition) et des idées suicidaires avec risques de passage à l'acte par rapport à un placebo. C'est donc par analogie avec les autres antidépresseurs et par principe de précaution que la prescription d'agomélatine est contre indiquée avant l'âge de 15 ans et non recommandée avant 18 ans.

II.5.2. Chez la personne âgée

En parallèle, l'efficacité de l'agomélatine n'a pas non plus été étudiée chez le sujet âgé. Il conviendra donc de s'abstenir de le prescrire dans le cas des épisodes dépressifs majeurs chez le sujet de plus de 65 ans, du moins en attendant le résultat des études complémentaires promises par le laboratoire pour ce type de patient.

II.5.3. Chez le patient maniaque

Chez les patients ayant des antécédents de manie ou d'hypomanie (troubles maniaques), l'agomélatine doit être utilisée avec précaution et interrompue en cas d'apparition de symptômes maniaques.

II.5.4. Chez le patient suicidaire

Bien que la fréquence de l'augmentation du risque suicidaire sous agomélatine soit inconnue, la surveillance doit néanmoins être accrue. La dépression en elle même augmente le risque d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission. Un traitement antidépresseur, en particulier durant les premières semaines de traitement ou lors des changements de dosage tend à lever l'inhibition suicidaire entrainant un risque accru de passage à l'acte. Il convient donc d'être très vigilant en début de traitement, en particulier chez les patients présentant déjà des idées morbides ou ayant des antécédents. Le patient et son entourage devront être prévenus de la nécessité de surveiller étroitement le comportement du patient et de consulter rapidement un médecin en cas de changement brutal, d'aggravation clinique ou d'idées morbides.

II.5.5. Sur la fonction hépatique

Les précautions d'emploi et contre-indications citées ci-dessus sont valables pour tous les médicaments antidépresseurs. Une seule contre indication est spécifique à l'agomélatine. Elle découle des effets potentiellement dangereux de la molécule sur la fonction hépatique.

En effet, il a été souligné précédemment l'élévation des transaminases sériques (ALAT et ASAT) observée chez les patients traités. Ces enzymes sont, en temps normal, présentes dans le cytosol des hépatocytes, et y participent à la néoglucogenèse. Leur augmentation dans le sérum est signe d'une cytolyse hépatique, donc d'un foie endommagé. C'est le rapport ASAT/ALAT qui permet d'estimer une lésion hépatique : par exemple un rapport inférieur à 1 témoigne d'une lésion hépatique aiguë, tandis qu'un rapport supérieur à 2 se retrouve dans l'hépatite alcoolique et la cirrhose.[63] Ainsi à l'instauration du traitement, un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez le patient. Ce contrôle est ensuite fait périodiquement : au bout de six semaines (fin de la phase aiguë théorique) puis à douze et vingt quatre semaines (fin de la phase de maintien théorique) et par la suite si cela s'avère nécessaire.

En cas d'élévation des transaminases supérieure à trois fois la moyenne, le traitement devra être arrêté jusqu'à un retour à la normale. En effet, lors des essais cliniques, il a été constaté qu'à l'arrêt du traitement, les valeurs des transaminases sériques reviennent spontanément à la normale.

Si le patient présente des symptômes suggérant une altération de la fonction hépatique (modification de la couleur des selles et urines, par exemple) un bilan hépatique devra être réalisé, l'arrêt du traitement se décidera en fonction de l'évaluation bénéfice/ risque par un médecin.

Cependant si le patient présente un ictère (coloration jaune de la peau et des muqueuses pouvant témoigner d'un défaut du foie à éliminer la bilirubine, produit de dégradation de l'hème) le traitement devra être arrêté.

Enfin chez le patient alcoolique ou suivant un traitement susceptible d'entrainer une modification de la fonction hépatique, l'agomélatine devra être utilisée avec précaution et sous surveillance étroite, toujours après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

II.5.6. Chez la femme enceinte ou allaitant

Enfin dans le cas de la femme enceinte ou allaitant, aucune donnée n'est encore disponible. Les études sur l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation ou le développement embryonnaire et fœtal. En l'absence de données chez l'Homme la décision de prescrire l'agomélatine devra se faire au cas par cas pour la femme enceinte ou désireuse d'avoir un enfant (évaluation du rapport bénéfice/risque par le prescripteur).
Le passage de l'agomélatine dans le lait maternel est inconnu. On observe un passage chez la rate. Ainsi si un traitement s'avère nécessaire, l'allaitement devra être interrompu par principe de précaution.

II.6. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

En raison de son métabolisme, l'agomélatine est susceptible d'interagir avec d'autres molécules. En effet, il a été vu que l'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A1, 1A2 et 2C9. Ainsi les médicaments interagissant avec ces mêmes cytochromes sont susceptibles de modifier la biodisponibilité de l'agomélatine.

II.6.1. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 1A2

La fluvoxamine (Floxyfral®), un ISRS indiqué dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé, inhibe de façon puissante le cytochrome P450 1A2 (et plus modérément le cytochrome P450 2C9). S'il est administré avec de l'agomélatine, il empêche sa transformation en métabolites inactifs, augmentant ainsi l'exposition plasmatique à l'agomélatine et entrainant un risque de surdosage. Cependant comme il n'est pas d'usage de prescrire deux antidépresseurs en association, cette interaction n'aurait pas lieu de se produire.

De même, la ciprofloxacine (Ciflox®), antibiotique à large spectre de la famille des quinolones, est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450. Une administration simultanée d'agomélatine et de ciprofloxacine entrainera également un risque de surdosage en agomélatine.

Ainsi l'utilisation concomitante d'agomélatine et d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 1A2 est contre indiquée.

II.6.2. Les inhibiteurs modérés du cytochrome P450 1A2

Les estrogènes, présents dans les pilules contraceptives oestroprogestatives, sont des inhibiteurs modérés du CYP1A2, ils augmentent donc l'exposition plasmatique à l'agomélatine. Cependant lors des essais cliniques aucun problème de sécurité n'a été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des estrogènes.

Pour les autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 comme le propranolol (Avlocardyl®, β-bloquant), la grépafloxacine (antibiotique de la famille des quinolones) ou l'énoxacine (Enoxor®, antibiotique utilisé dans les infections de l'appareil urinaire), il conviendra de prescrire avec précaution une association à l'agomélatine. En effet les données sont encore insuffisantes pour évaluer le risque potentiel. Par précaution, l'association avec ces molécules est à éviter, on préfèrera un autre médicament appartenant à la même famille ou ayant les mêmes indications sans pour autant inhiber le CYP1A2.

II.6.3. Effets de l'agomélatine sur d'autres médicaments

II.6.3.1. Molécules métabolisées par les CYP450

In vivo comme *in vitro* l'agomélatine ne possède ni effet inducteur, ni effet inhibiteur, sur les isoenzymes du cytochrome P450. Elle ne modifie donc pas l'exposition aux médicaments métabolisés par les CYP450.

II.6.3.2. Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Bien qu'elle même fortement liée aux protéines plasmatiques, l'agomélatine ne modifie pas la fraction libre des autres médicaments fortement liés à ces protéines. De même la fraction libre d'agomélatine dans le sang ne sera pas modifiée par une administration concomitante d'un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques.

II.6.3.3. Médicaments susceptibles d'êtres prescrits avec de l'agomélatine

Il a été dit que la prescription d'un antidépresseur s'accompagne souvent, en particulier en début de traitement, de prescription de molécules anxiolytiques (comme les benzodiazépines) ou thymorégulatrices (comme le Lithium). Cette double prescription ayant pour but de limiter les effets indésirables d'un début de traitement antidépresseur comme par exemple la levée d'inhibition du risque suicidaire. Dans les essais cliniques de phase I, aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été constatée avec ce type de médicaments.

II.6.4. Autres interactions

II.6.4.1. Interaction avec l'alcool

Dans tout traitement antidépresseur, la prise d'alcool est déconseillée en raison du risque de sédation. Cette règle s'applique également pour l'agomélatine. De surcroit en raison du potentiel « toxique » hépatique de l'agomélatine, la consommation d'alcool est presque à contre-indiquer pendant la durée du traitement.

II.6.4.2. Interaction avec l'électro convulsivothérapie (ECT)

L'ECT, parfois utilisée dans les dépressions « résistantes » consiste à faire passer un courant alternatif entre deux électrodes placées de part et d'autre du crâne du patient dans le but de déclencher une convulsion qui aurait alors un effet bénéfique sur l'état du patient.[64]
A l'heure actuelle, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation simultanée de cette méthode et de l'administration d'agomélatine. Chez l'animal, l'agomélatine n'a pas montré de propriété pro convulsivante. Ainsi l'association ECT et agomélatine n'est pas contre indiquée.

Conclusion

Les études précliniques et cliniques ont permis de démontrer l'efficacité relative de l'agomélatine dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères. Les conclusions de la commission de transparence étant les suivantes :

Au niveau du service médical rendu, l'agomélatine apporte une réponse partielle au besoin de santé publique concernant la dépression. En effet, les épisodes dépressifs majeurs représentant un poids pour la santé publique et le Valdoxan® ayant un effet bénéfique sur ces épisodes dépressifs le service médical rendu est considéré comme important.

Cependant l'agomélatine est loin d'être la première molécule aux propriétés antidépressives il convient alors de déterminer si elle représente une amélioration en termes de service médicale rendu. En raison de sa bonne tolérance (permettant une meilleure observance du traitement) on considère qu'il y a amélioration du service médical rendu (ASMR). Cependant en terme de traitement de la dépression, l'agomélatine n'est pas signicativement plus efficace que les antidépresseurs déjà présents sur le marché. L'ASMR et donc qualifiée ici de mineure, on parle d'AMSR de niveau IV.

Ainsi selon ces études et ces conclusions on peut déjà répondre en partie à la problématique : l'agomélatine constitue-elle une innovation thérapeutique parmi les antidépresseurs ? Il semblerait que oui, au vu de ses effets indésirables fréquents acceptables pour le patient et de son effet bénéfique sur le sommeil. Cependant cette innovation reste légère, l'agomélatine pourrait entrainer une meilleure adhésion au traitement sans être un traitement révolutionnaire du syndrome dépressif.
Il faut également rappeler l'existence d'effets indésirables hépatiques graves constituant un risque important pour la fonction hépatique du patient. Ce point constitue LE grand défaut de l'agomélatine.

De plus, l'agomélatine étant arrivée récemment sur le marché, on ne dispose pas du recul nécessaire pour déterminer si la molécule est viable sur le très long terme. Il faut ajouter également que certains cas particuliers de patients n'ont pas été étudiés. Les laboratoires Servier se sont engagés à fournir une étude chez la personne âgée. Pour les patients à risque suicidaire élevé ou pour la femme enceinte, ne disposant d'aucunes données, c'est le principe de précaution qui prône (étude au cas par cas avec surveillance accrue et réévaluation fréquente du rapport bénéfice/risque).

Bien que le médicament ne soit présent sur le marché que depuis un peu plus d'un an et demi, j'ai tout de même voulu étudier quelques cas de patients « sur le terrain », les résultats ne sont que des observations isolées et ne sont en aucun cas généralisables. Ils sont présentés dans la troisième partie.

III. L'agomélatine, innovation thérapeutique ou espoir déçu ?

Introduction

En observant les résultats des essais cliniques et en comparant les effets indésirables de l'agomélatine aux autres antidépresseurs, on peut déjà conclure que l'agomélatine, bien que ne possédant pas une activité antidépressive révolutionnaire présente tout de même une innovation intéressante sur le marché des antidépresseurs. Innovation en termes de tolérance et d'alternative éventuelle en cas d'échecs répétés avec les autres antidépresseurs. En effet, certains patients se montrent « résistants » aux antidépresseurs existants. On parle alors de patients en « impasse thérapeutique ».
L'agomélatine pourrait elle représenter une issue à cette fameuse impasse thérapeutique?

J'ai voulu, dans cette partie étendre les réponses possibles à ma problématique en envisageant différents points de vue. Alors que dans la partie précédente l'attribution de l'AMM et de l'ASMR de niveau IV auraient pu suffire à répondre « oui, bien que légère, il s'agit d'une innovation thérapeutique », j'ai eu la volonté d'aller plus loin : avis de psychiatres, de patients, de chercheurs… Le tout sur fond de conflit entre laboratoires pharmaceutiques et opinion publique française.

III.1. Amélioration du service médical ou conflit d'intérêt ?

J'ai commencé à m'intéresser à l'agomélatine en Juin 2010. Sujet de thèse déposé, je commence mes recherches en septembre. La mémoire collective nous rappellera qu'entre septembre 2010 et aujourd'hui a eu lieu une bien triste affaire sur le marché pharmaceutique : « l'affaire du médiator ». Cette affaire a alors mis en cause la crédibilité des laboratoires Servier commercialisant ce dernier.

III.1.1. Le Mediator®

Commercialisé depuis 1975 par les laboratoires Servier le Mediator® (Benfluorex) est un antidiabétique oral également prescrit hors AMM comme coupe faim.
Il est retiré du marché en 2009. Pour cause, il provoquerait chez certains patients traités des problèmes au niveau des valves cardiaques. Ces atteintes valvulaire pouvant conduire à une insuffisance cardiaque grave de risque mortel.

En effet d'après une étude de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) rendue publique par Le Figaro en octobre 2010[67] le benfluorex serait responsable de 500 à 1000 décès. L'étude étant confidentielle, ces chiffres n'ont pas été confirmés.

Un médicament est toujours susceptible d'entrainer des effets indésirables, parfois très graves et non détectés lors des essais cliniques. Ce qui doit être reproché est la réévaluation tardive du rapport bénéfice/risque du médicament ainsi que son retrait retardé du marché. En effet un premier cas de pharmacovigilance concernant des problèmes de valves sous benfluorex avait été déclaré dès 1999.[68]

C'est un an après son retrait, en septembre 2010, que les médias s'emparent de l'affaire. A grand coup de reportages chocs et de chiffres approximatifs la psychose naît, l'opinion publique se méfie des médicaments. On pointe du doigt le lobby pharmaceutique, les effets indésirables, l'argent brassé par l'industrie pharmaceutique. Bref fin 2010 le Médicament n'a pas la côte, les français sont inquiets, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) décide de réagir. Elle offre aux français la transparence et publie une liste de 77 médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière.
Les médicaments y figurant sont soit promis à un retrait futur (spécialités contenant du dextropropoxyphene comme le Diantalvic®), soit soumis à une pharmacovigilance accrue, soit confrontés à un plan de gestion de risque (PGR) comme le Valdoxan®.

Le PGR est en fait un plan d'observation systématique à toutes les nouvelles molécules arrivant sur le marché. Il comprend entre autre une réévaluation au bout d'un an de commercialisation afin de confirmer le choix d'autoriser le médicament et une observation accrue des effets indésirables par les professionnels de santé.

Pour l'avoir expérimenté au comptoir, je peux affirmer que cette liste n'a pas été comprise. Qualifiée par les patients de « liste noire » ou « liste des médicaments interdits ». Les patients perdent toute confiance dans les médicaments figurant sur cette liste.

Ces évènements ont été défavorables à l'agomélatine. Bien que la méfiance vis à vis des 77 médicaments n'ait aucune justification scientifique (j'entend justifiée par des études sérieuses) elle est bien présente. Pour une « innovation thérapeutique » l'agomélatine est bien peu prescrite.

Médicament jugé inefficace par les prescripteurs ? Méfiance des médecins vis à vis de Servier ? Ou tout simplement habitudes de prescriptions conservées ? Toujours est il qu'il a été difficile d'interroger des patients sous Valdoxan® au comptoir vu la rareté de ces derniers.

III.1.2. Reproches faits au Valdoxan®

Certains « acteurs de l'information médicale » se sont rendus célèbres lors de ce « scandale du Mediator® » tels que la revue *Prescrire* et *l'UFC-que choisir ?*.

Ils accusent l'agomélatine « *d'efficacité non prouvée versus suspicion de risques graves* ».[73] Ces groupes affirment que l'agomélatine doit son autorisation de mise sur le marché par l'EMEA à des relations d'intérêt qu'entretiendraient certains membres de l'EMEA avec les laboratoires Servier.

Je me suis penchée sur les critiques émises par la revue *Prescrire*. Ce mensuel, rédigé par des professionnels de santé, a pour principe une écriture libre et indépendante concernant tout produit sur le marché de la santé.
Souvent venimeux mais justes, les rédacteurs n'hésitent pas à demander régulièrement le retrait de nombreux médicaments. L'agomélatine y étant fréquemment qualifiée d'inefficace et de dangereuse, j'ai voulu en savoir plus sur les critiques qui lui sont faites.

Dans le numéro de septembre 2009[69] les auteurs contestent une publication effectuée lors des essais cliniques de phase III. La publication est intitulée « *Severe depression and antidepressants : focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomélatine* » (« Dépression sévère et antidépresseurs : mise au point d'une analyse groupée d'essais comparatifs agomélatine versus placebo »).

Les résultats de ces essais cliniques sont ici rédigés par Montgomery SA et Kasper S. Le texte offre un rappel sur la dépression évoquant la gravité de la maladie pouvant conduire au suicide, l'efficacité aujourd'hui non surpassée des imipraminiques et la nécessité de la recherche sur les antidépresseurs.

Le texte résume les résultats de trois essais randomisés, réalisés en double aveugle d'administration d'agomélatine versus placebo. Le critère d'inclusion est le score HAMD et le critère d'évaluation est l'évolution de ce même score. Le texte fait également état d'une étude réalisée chez la personne de plus de 60 ans mais il est indiqué qu'en raison de résultats non significatifs l'étude sera à refaire à plus grande échelle.

Ces études offrent le résultat suivant : baisse du score HAMD signicativement supérieure sous agomélatine.
La conclusion émise est donc qu'en raison de la réussite de ces essais le Valdoxan® constitue une « alternative importante » aux traitements antidépresseurs existants.

Prescrire émet les critiques suivantes :

Tout d'abord les auteurs de la publication sont consultants d'un grand nombre de firmes pharmaceutiques dont Servier. Auraient-ils un avantage à voir le médicament obtenir son AMM ? Ainsi le fait de ne pas retenir l'essai non significatif est il une volonté en vue d'accélérer le processus d'AMM ?

La publication semble avoir quelques lacunes : il manque la description des méthodes de recherches documentaires utilisées ainsi que des critères de sélection des « testeurs » pour les essais (hormis le score HAMD).

Dans les résultats seuls les effets indésirables fréquemment observés type céphalée sont décrits. *Prescrire* reproche un nombre trop restreint de participants, empêchant ainsi d'avoir accès aux effets indésirables rares ou graves.

Enfin ces essais ne comportent pas de comparaisons, en particulier aux imipraminiques considérés par les auteurs comme les plus efficaces des antidépresseurs, ainsi l'affirmation « d'alternative importante » n'a pas lieu d'être. L'interprétation des auteurs dépasse la portée des résultats obtenus.

La critique est dure. Il est à rappeler que d'autres études ont été effectuées par la suite (*Voir partie II*) et toutes, sans montrer une révolution sur le marché des antidépresseurs, ont démontré que l'agomélatine possède sa place sur ce marché.
Il est également à rappeler que c'est la pharmacovigilance et le plan de gestion de risque qui nous informeront des effets indésirables rares ou graves. L'agomélatine n'est ni moins efficace, ni a priori plus dangereux qu'un autre antidépresseur.

Sa seule particularité en termes d'effets indésirables est le risque hépatique. Sa mention sur la notice et le suivi imposé aux patients traités devrait éviter toute complication de cet ordre. On peut cependant souligner que les conséquences d'une atteinte hépatique pouvant être très graves, voir mortelles, les doutes sur l'agomélatine peuvent être fondés.

Une demande de retrait du marché de l'agomélatine semble inappropriée sur la théorie. Pour la pratique j'ai tenu à obtenir un avis concret, basé sur l'expérience : j'ai voulu rencontrer des professionnels de santé et des patients ayant un « lien » avec l'agomélatine.

III.2. Avis concrets : Du professionnel de santé au patient

III.2.1. L'avis de médecins prescripteurs

III.2.1.1. Médecins Lillois

En octobre 2011, j'ai soumis quelques médecins psychiatres exerçant à Lille et dans la métropole lilloise à un petit questionnaire concernant le Valdoxan® **ANNEXE 3**.
Mon but étant de connaître leurs habitudes de prescriptions en matière d'antidépresseurs, si l'agomélatine les avait interpellés, si ils l'avaient prescrite, pour quel type de patients et avec quelle motivation.

Les motivations principalement énoncées étaient une recherche d'efficacité et de bonne tolérance. Le médicament a principalement été prescrit chez des patients ayant déjà été traités par antidépresseur. Ces traitements s'étaient révélés être inefficaces ou seulement partiellement efficaces. Il a également été prescrit dans les cas de rechute de dépression caractérisée.

Les psychiatres décrivent une bonne observance du traitement et une absence d'effets secondaires graves.

D'après ces spécialistes, l'agomélatine a permis une rémission chez environ 50% des patients, ce qui leur donne bon espoir en ce qui concerne ce médicament.
Il est à noté que j'évoque un nombre réduit de patients ici avec peu de notion de l'efficacité à long terme.

La plupart des médecins ont aimé le fait qu'une nouvelle classe d'antidépresseur fasse son apparition. Ils regrettent cependant le fait de ne pas disposer à l'heure actuelle de « profil » de patient répondeur.

Ainsi dans le Nord, l'agomélatine a été plutôt bien accueillie par les psychiatres qui voient en elle une alternative aux antidépresseurs précédents. Chez les généralistes cependant la molécule est très peu prescrite. En particulier car ceux ci disent ne pas disposer de suffisamment de données, ces derniers préfèrent alors conserver leurs habitudes de prescriptions.

III.2.1.2. Docteur P. Lemoine

Le Docteur Lemoine est un psychiatre, auteur de plusieurs ouvrages. Il a notamment écrit sur les troubles du sommeil, l'anxiété et les syndromes de sevrage dus aux médicaments.[70]
Interviewé dans le Paris Match paru le 2 janvier 2009, il exprime son avis positif sur la molécule. Il parle d'une synergie d'action entre agonisme mélatoninergique et antagonisme sérotoninergique. C'est cette synergie qui entrainerait un effet bénéfique sur l'humeur, le sommeil et l'appétit. Il ajoute que l'action sur le sommeil est rapide (environ une semaine) et que le médicament possède une bonne tolérance. Il précise que la récupération rapide d'un sommeil « normal » est capitale dans le traitement d'un dépression caractérisée car c'est « *durant le sommeil que s'effectuent les processus de réparation de l'organisme* ». Ainsi, d'après lui, un sommeil réparateur permettrait une amélioration des mécanismes défectueux impliqués dans la dépression.

III.2.2. L'avis d'un chercheur

Le Professeur Philippe Chavatte fait partie de l'équipe ayant réalisé la conception et la synthèse de l'agomélatine. Le but premier était d'en faire un chronobiotique mais c'est, finalement, comme antidépresseur qu'elle a reçu son AMM. D'après le Professeur Chavatte le principal intérêt de la molécule est son action mélatoninergique. Selon lui l'agomélatine en temps qu'agoniste à la mélatonine semble être un produit efficace de resynchronisation des rythmes circadiens. Une dépression peut-elle découler de cette désynchronisation ? Pourquoi pas.
Toujours est il que d'après lui, la mélatonine n'a pas dit son dernier mot. J'ai évoqué dans la partie précédente toutes les perspectives thérapeutiques qu'elle ouvre (en particulier une action sur le vieillissement ou les cancers) une étude ayant débuté en septembre 2011 lui prêterait un rôle dans le diabète de type 2… A voir ![53]

III.2.3. L'avis des patients

Difficile d'obtenir un avis commun lorsque l'on interroge les patients traités. Pour me faire une idée, j'ai soumis les patients rencontrés au comptoir à un petit questionnaire **ANNEXE 4**.
Les réponses au traitement ont été variées et je n'ai hélas pu interroger qu'un nombre réduit de patients. Mes observations sont néanmoins les suivantes :

La totalité des patients ayant reçu l'agomélatine était des patients en échec thérapeutique avec les autres antidépresseurs existants ou en rechute d'un épisode dépressif caractérisé.
Les principaux effets indésirables ressentis ont été des céphalées et des nausées. D'autres effets indésirables plus particuliers m'ont été décrits mais ils sont probablement dus à l'effet de sevrage de l'antidépresseur précédent (ces effets apparaissaient chez les patients préalablement traités par Effexor® et dont la prise avait été stoppée brutalement)
Chez tous les patients le sommeil a été jugé amélioré et réparateur. Certains ont constaté une augmentation des rêves et cauchemars mais jugée non dérangeante par rapport à l'amélioration du sommeil constatée.

Aucun patient n'a déclaré avoir pris de poids sous Valdoxan®. Certains ont même constaté une légère perte de poids (due à une baisse d'appétit, potentiellement due au sevrage d'Effexor®)
Un patient m'a rapporté que le traitement lui donnait une impression « d'assommement » une heure après la prise. Après interrogation il s'avère que ce patient prenait sont traitement au diner et non au coucher. Une fois l'erreur réparée, il ne s'est plus plaint de ce trouble.
Plusieurs patients n'ont pas reçu de prescription pour la prise de sang censée vérifier les transaminases. Un appel à leurs prescripteurs a permis de réparer cet « oubli »

En règle générale les patients ont été enthousiastes face au traitement et soulagés de voir arriver sur le marché un nouvel antidépresseur.

III.3. Conclusion

A la vue des différentes études, des avis ou encore du contexte de sortie du médicament, on ne peut que se rappeler qu'il est difficile de juger un médicament. Exercice peut être encore plus difficile pour un médicament antidépresseur. Il faut bien évidement savoir que les antidépresseurs ne sont à l'heure actuelle pas des médicaments miracles, et leur succès dans le fait de guérir une dépression dépend également du patient, de son entourage ainsi que des professionnels de santé l'accompagnant.

L'agomélatine constitue-t-elle une innovation parmi les antidépresseurs ? Je pense, après examen de toutes les données que j'ai pu me procurer, pouvoir affirmer que Oui. Cependant elle ne constitue pas le traitement révolutionnaire tant attendu par un grand nombre de patients en impasse thérapeutique. L'action mélatoninergique permet une amélioration rapide d'un des symptômes de la dépression caractérisée : les troubles du sommeil. En agissant aussi bien sur l'insomnie que sur l'hypersomnie, elle permet au patient de mieux accepter son traitement et ainsi offre une possibilité de bonne observance qui faisait parfois défaut aux autres antidépresseurs.
Son action particulière, indirecte au niveau des catécholamines cérébrales mais induisant néanmoins un potentiel antidépresseur ouvre une brèche dans la recherche : La théorie monoaminergique est simpliste, nous avons encore beaucoup à découvrir concernant les mécanismes impliqués dans la dépression majeure. La compréhension de ces mécanismes pourrait conduire à la découverte de l' « antidépresseur miracle » tant espéré.

En attendant cette potentielle découverte qui pourrait mettre un terme à une maladie responsable chaque année de nombreuses victimes, le Valdoxan® possède sa place dans nos officines au même titre que les ISRS et autres. Le temps nous apportera un recul nécessaire pour évaluer si ce médicament est actif à très long terme (absence de récidives) ou s'il possède d'autres effets indésirables rares.

Dernièrement, Xavier Bertrand, ministre de la santé, reprochait le trop grand nombre de molécules identiques et donc inutiles dans nos officines. L'agomélatine est elle de celles là ? Je pense que non. Bien que les antidépresseurs soient nombreux dans nos tiroirs, tous y possèdent leur place. Pour une seule est bonne raison : il nous faudrait autant d'antidépresseurs différents qu'il y a de dépressifs. Deux patients atteints pouvant ne pas répondre de la même façon à un antidépresseur, un large choix de molécules aux mécanismes différents est nécessaire aujourd'hui. Puisque l'agomélatine montre une bonne tolérance, elle a donc sa place parmi les antidépresseurs !

Il me semble néanmoins important de rappeler ici un point capital dans la prise en charge de la dépression caractérisée : Tant que le médicament miracle (efficacité totale, chez tout patient, sans effets indésirables et avec une tolérance parfaite) n'existera pas, et je doute qu'il existe un jour, la prescription d'antidépresseur doit rester encadrée. Le diagnostique conduisant à la prescription doit être effectué selon les critères du DSM-IV ou de la CIM-10 et idéalement un suivi psychologique sera conseillé. Chaque mois le médecin se doit de réévaluer le traitement avec le patient.

Ces quelques rappels permettraient peut être d'améliorer la prise en charge de la maladie dépressive.

Cette thèse m'a montré que la recherche médicamenteuse en générale, la psychiatrie en particulier n'était pas au bout de ses découvertes. Ainsi en attendant que l'antidépresseur parfait arrive (et hélas il semblerait que ce ne soit pas pour tout de suite) le pharmacien possède plus que jamais son rôle de conseiller, en particulier lors d'une dépression majeure : Soutien du patient, avertissement sur les effets indésirables et gestion de ceux-ci… Le pharmacien d'officine possède définitivement un rôle dans l'aide à la rémission d'une dépression. Aujourd'hui plus que jamais il doit s'ancrer afin de conserver cette place capitale.

Bibliographie

1. « **la dépression, de la clinique au traitement** » éd. MED'COM mai 2010 p.15
2. « **Iliade, volume 1, chant I à VIII** », Homère, traduit par P.Mazon éd. Belles lettres 2008
3. http://www.caducee.net/DossierSpecialises/psychologie/depresssion1.asp le 14/10/10 à 17h39
4. http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=397 le 12/10/10 à 11h06
5. http://www.info-depression.fr/spip.php?rubrique19 le 12/10/10 à 11h29
6. http://pmv4.premier-ministre.gouv.fr/pm_article.php3?id_article=57720 le 13/10/10 à 11h07
7. http://www.info-depression.fr/spip.php?rubrique16) 13/10/10 à 14h16
8. http://www.dhsantementale.net/depr.php le 12/10/10 à 11h40
9. « **Pharmacologie fondamentale et clinique 9ème édition** », p.480 éd. Piccin 2006
10. http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=7483 le 06/12/10 à 10h03
11. « **Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques** » éd. Frison roche, 3ème édition 1998
12. http://www.caducee.net/DossierSpecialises/psychologie/depresssion1.asp le 14/10/10 à 16h17
13. « **Pharmacologie intégrée** » éd. Deboeck université avril 1999 page 109
14. http://ec.europa.eu/research/success/fr/med/0285f.html le 9/11/19 14h31
15. http://fr.wikipedia.org/wiki/DSM-IV le 17/11/10 à 15h10
16. http://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_codes_CIM-10 le 17/11/10 à 15h11
17. http://www.caducee.net/DossierSpecialises/psychologie/depression-majeure.asple 17/11/10 à 15h13
18. « **Guide pharmaco 7ème édition** », éd. Lamarre juillet 2008
19. http://www.legislation-psy.com/spip.php?article440le 15/10/10 16h42
20. Pr Widlöcher, psychiatre, cité dans le chapitre 5 de « **La guérison des états dépressifs** » de C. Passerieux, éd. Doin, 2004
21. **Dorosz** 29ème édition
22. **Revue éditée par les laboratoires Servier** : « Review » Volume 9, Aout 2009, p.628
23. http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.6.html le 8/10/10 14h48
24. « **Pharmaco fondamentale et clinique 9ème édition**» éd. Piccin 2006 p.485
25. « **Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique 2ème édition** » éd. Dunod, 2009, p.371
26. « **Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique 2ème édition** » éd. Dunod, 2009, p.313
27. **Revue éditée par les laboratoires Servier** : « Review » Volume 9, Aout 2009, p.629 à p.640
28. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php le 13/12/10
29. http://www.masantenaturelle.com/chroniques/chroniques2/bonheur.php le 13/12/10
30. http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/chyme-1086.html

31. http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/reflexe-cephalique-de-la-digestion-3982.html le 5/10/11 à 14h29
32. Thèse de doctorat de **Cécile Fligny** soutenue le 14 juin 2007 à Paris VI, intitulée : « Invalidation du gène TPH1 chez la souris, rôle de la sérotonine circulante et implication de la sérotonine maternelle dans la fonction cardiaque »
33. « **Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique 2ème édition** » éd. Dunod, 2009
34. http://www.inb.u-bordeaux2.fr/siteneuro2/pages/archiindex/Navailles/Syl.Navailles.php le 08/10/10 15h38
35. http://www.esculape.com/medicament/cisapride_2002.html le 13/12/10 à 10h39
36. « **Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique** » éd. Dunod 2003, p.383 à 389
37. http://mathias.dubreuil.free.fr/Travaux/deabib.php le 15/11/10 11h
38. http://www.memoireonline.com/01/09/1854/m_la-depression-saisonniere--mecanismes-et-approches-therapeutiques0.html le 09/11/10 15h38
39. http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/horloges-cerveau/lumiere-melatonine le 15/11/10 10h28
40. « **Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique 2ème édition**» éd. Dunod 2009, p.360
41. « **Modélisation par homologie comparative du récepteur MT1** » présenté en décembre 2005 par le professeur Chavatte dans le cadre du séminaire de l'Institut des Sciences de la Vie
42. **« Histologie fonctionnelle** » éd. Deboeck 2001
43. Fichier téléchargé sur lyon-sud.univ-lyon1.fr
44. http://dictionnaire.sensagent.com/antinociceptifs/fr-fr le 15/11/10 17h41
45. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=melatonine_ps le 22/11/10 à 16h42
46. http://www.ceva.com/fr/Produits/Ovins-Caprins/Maitrise-de-la-Reproduction le 29/09/11 à 17h34
47. **Dorosz** 30ème édition
48. http://www.worldlingo.com/ma/enwiki/en/Ramelteon le 14/12/10 à 16h12
49. http://www.news-medical.net/news/20100826/174/French.aspx le 14/12/10 à 16h19
50. http://www.apmnews.com/story.php?numero=184621 le 14/12/10 à 16h26
51. « **Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as mélatonine receptor ligands** » J. Med. Chim. 1994, n°37, p.3231-3239
52. http://www.edk.fr/reserve/print/e-docs/00/00/07/F6/document_article.md le 16/01/11 à 16h25
53. Propos issus d'un entretien avec le **Professeur Philippe Chavatte**, membre de l'équipe de découverte de l'agomélatine le 29/09/11
54. http://encyclo.voila.fr/wiki/Agomélatine le 20/09/11 à 15h12
55. http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=15647023 le 17/12/10 à 15h31
56. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep_isrs.html le 18/11/10 à 15h12

57. http://www.ufrsdv.u-bordeaux2.fr/siteIML/Maste2biosante/Master2biosantecours/supports_cours/antidep-master07.pdf le 16/01/11 à 15h39
58. « **Ethnopharmacologie : sources, méthodes et objectif actes du premier colloque**» éd. Orstom 1990
59. http://www.neuropsychiatrie.fr/ le 14/01/11 à 18h00
60. **Synthèse d'avis de la commission de transparence** par la HAS
61. http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=20976520 le 21/01/11 à 13h05
62. « **Preclinical evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of agomelatine (S-20098), a melatonin agonist** » Psychopharmacology (Berl) 1998
63. http://www.immunologyresearch.ch/files/ial_gonvers.pdf le 23/02/11 à 17h04
64. http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/ect-electroconvulsivotherapie-1607.html le 05/04/11 à 11h17
65. http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/heberges/afrt/lille2/2002-2003/risperidone/La%20risperidone.htm le 5/10/11 à 14h24
66. http://lesjeudisdeleurope.org/FML/FML2005/2005_Tran_EchelDepressionHamilton.pdf le 20/09/11 à 16h42
67. http://www.lefigaro.fr/sante/2010/10/13/01004-20101013ARTFIG00557-le-mediator-serait-responsable-de-500-a-1000-deces-en-france.php le 04/10/11 à 16h46
68. http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/comprendre-le-scandale-sanitaire-du-mediator_937255.html le 04/10/11 à 16h55
69. **Revue Prescrire** septembre 2009 Tome 29 n°311
70. http://inrees.com/soutien/LEMOINE-Patrick/ le 10/10/11 à 18h43
71. **Le moniteur des pharmaciens** n°2807 cahier II, du 12 décembre 2009, p.6
72. Propos attribués à Nathan Kline dans **« Discoveries in Biological Psychiatry** » par F.J. Ayd et B. Blackwell,1970
73. Quotidien « **20 minutes** » du 4 avril 2011, p.6

Annexes

ANNEXE 1 [66]

ECHELLE DE DEPRESSION HAMILTON HAMD-21
(Traduction française révisée par J.D. Guelfi)

Instructions : Pour chacun des 17 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire la note correspondante.

1- Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, autodépréciation)

0 = Absent
1 = Ces états affectifs ne sont signalés que si on interroge le sujet
2 = Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément
3 = Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, tendance à pleurer)
4 = Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales

2- Sentiment de culpabilité

0 = Absent
1 = S'adresse des reproches à lui même, a l'impression qu'il a causé 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 = Idée ou geste de suicide
4 = Tentative de suicide

4- Insomnie du début de nuit

0 = Pas de difficultés à s'endormir
1 = Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'un demi-heure
2 = Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir

5- Insomnie du milieu de nuit

0 = Pas de difficultés
1 = Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit
2 = Il se réveille pendant la nuit

6- Insomnie du matin

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

7- Travail et activités

0 = Pas de difficultés
1 = Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente
2 = Perte d'intérêts pour les activités professionnelles ou de détente – ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitation (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 trois 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 activité autre que les tâches de routine de salle ou s'il est incapable d'exécuter les 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 = Leger ralentissement à l'entretien
2 = Ralentissement manifeste à l'entretien
3 = Entretien difficile
4 = Stupeur

9- Agitation

0 = Aucune
1 = Crispations, secousses musculaires
2 = Joue avec ses mains, ses cheveux, etc
3 = Bouge, ne peut rester assis tranquille
4 = Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres

10- Anxiété psychique

0 = Aucun trouble
1 = Tension subjective et irritabilité
2 = Se fait du souci à propos de problèmes mineurs
3 = Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage
4 = Peurs exprimées sans que l'on pose de questions

11-Anxiété somatique

Concomitants physiques de l'anxiété tels que :

- gastro-intestinaux (biuche 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'indications du personnel. Demande ou besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques

13-Symptômes somatiques généraux

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

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

0 = Absents
1 = Légers
2 = Graves

15-Hypocondrie

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

16-Perte de poids (coter soit A soit B)

A. (D'après les dires du malade)

0 = Pas de perte de poids
1 = Perte de poids probable liée à la maladie actuelle
2 = Perte de poids certaine

B. Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque les 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'attribut à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc
2 = Nie qu'il est malade

ANNEXE 2 : LESQ : Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

Ce questionnaire évalue par un système d'échelles l'influence d'un traitement sur quatre composantes du sommeil : l'endormissement, la qualité du sommeil, la qualité du réveil et la vigilance diurne.

Le score pour chaque item est la somme des distances séparant le repère central. Les distances sont négatives à gauche, et positive à droite du trait.

Comment estimez-vous la manière dont vous vous *endormez* par rapport à d'habitude ?

1 facile <---5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5-> difficile
2 moins long <---5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5-> plus long
3 beaucoup sommeil <—5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5—> pas sommeil

Comment jugez-vous votre sommeil par rapport à d'habitude :

4 plus reposant <—5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5-> moins reposant
5 moins fragmenté <—5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5—> plus fragmenté

Comment estimez-vous la manière dont vous vous *réveillez* par rapport à d'habitude ?

6 facilement <—5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5—> difficilement
7 rapidement <---5---4---3---2---1—0---1---2---3---4---5—> lentement

Comment estimez-vous votre niveau de forme au réveil ?

8 bien en forme <—5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5—> très fatigué

Comment vous sentez-vous en ce moment dans la journée ?

9 bien en forme <---5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5-> très fatigué

Que diriez-vous de votre niveau d'équilibre et de coordination au réveil ?

10 normal <---5---4---3---2---1---0---1---2---3---4---5-> très perturbé

ANNEXE 3 : Questionnaire médecin

1- Avez vous déjà prescrit de l'agomélatine ? (si non passez à la question 11)

2- Comment en avez vous entendu parler (revue, visiteur médical…)

3- Quelles ont été vos motivations en prescrivant ce médicament ?

4- Les patients traités avaient ils déjà reçu un antidépresseur par le passé ? Si oui cela avait il permis une rémission de la pathologie dépressive ?

5- Avez vous prescrit ce médicament pour une indication autre que la dépression (troubles du sommeil) ?

6- Avez vous remarqué une bonne observance du traitement ?

7- Les patients ont ils décrits des effets secondaires ?

8- Le médicament a t'il permis une rémission chez certains patients ?

9- Certains patients ont ils arrêté le traitement avec la fin de la période minimale recommandée ? Si oui pourquoi ?

10-Quels sont selon vous les points positifs et négatifs de ce médicament

11-Si vous n'avez jamais prescrit d'agomélatine, pouvez vous en expliquer la cause ? (pathologie non adaptée, méfiance vis à vis du mécanisme pharmacologique diffèrent)

12-Seriez vous prêt à la prescrire, si oui dans quel cas ? (pour quel « profil » de patient)

ANNEXE 4 : Questionnaire patient

1) Votre âge (cochez la case correspondant) :

- ❑ 18-25 ans
- ❑ 25-35 ans
- ❑ 35-45 ans
- ❑ 45-55ans
- ❑ 55-65ans
- ❑ Plus de 65 ans

2) Votre catégorie socioprofessionnelle

- ❑ Agriculteurs exploitants
- ❑ Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- ❑ Cadres et professions intellectuelles supérieures
- ❑ Professions intermédiaires
- ❑ Employés
- ❑ Ouvriers
- ❑ Retraités
- ❑ Autres personnes sans activité professionnelle

3) Avez vous déjà été traité par un ou plusieurs antidépresseurs ?

- ❑ Oui
- ❑ Non

Si oui le ou lesquels ?
……

4) Vous aviez arrêté les traitements :

- ❑ De vous même, car vous vous sentiez mieux
- ❑ De vous même, car vous ne supportiez pas les effets indésirables
- ❑ Sur avis de votre médecin, car il vous diagnostiqué guéri
- ❑ Sur avis de votre médecin, pour un autre traitement

❑ Pour une autre raison :

……

5) Le traitement par Valdoxan® vous a été prescrit :

❑ Par un psychiatre

❑ Par un médecin de ville (généraliste)

6) Vous avez commencé le traitement

❑ Il y a moins de deux semaines

❑ Il y a moins d'un moins

❑ Il y a moins de 6 mois

❑ Il y a plus de 6 mois

7) Comme estimez vous votre sommeil en général (en l'absence du traitement) Plusieurs réponses possibles

❑ Bon (profond et réparateur)

❑ Léger (tendance à se réveiller souvent dans la nuit)

❑ Peu réparateur (Vous dormez mais vous restez fatigué la journée)

❑ Très mauvais (Vous dormez peu, avez du mal à vous endormir)

❑ Vous prenez des médicaments pour vous aider à dormir, si oui, lequels ?.....

8) Comment estimez vous votre sommeil sous Valdoxan®

❑ Bon

❑ Léger

❑ Peu réparateur

❑ Très mauvais

9) Si vous aviez déjà reçu un traitement antidépresseur auparavant aviez vous rencontré des troubles du sommeil dus au traitement ?

❑ Oui

❑ Non

10)Sous Valdoxan® avez vous constaté des effets indésirables tels que :

❑ Prise de poids

- ❑ Trouble de la libido (fonction sexuelle)
- ❑ Problème cardio-vasculaire (chute de tension, palpitations…)

11)Si vous avez fini le traitement avez vous constaté des symptômes lors de l'arrêt ?

- ❑ Oui
- ❑ Non

Si oui, lesquels ?.....

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : Soots
Prénom : Hélène

Titre de la thèse : L'Agomélatine (Valdoxan®), innovation thérapeutique parmi les antidépresseurs ?

Mots-clés : agomélatine, Valdoxan, innovation, dépression caractérisée, mélatonine, sérotonine, antidépresseur, servier

---

Résumé : En mai 2010 arrive une nouvelle molécule dans nos officines : l'Agomélatine. Se targuant d'être une innovation sur le marché déjà bien fourni des antidépresseurs. Son mécanisme d'action tout à fait unique en son genre en fait bel et bien une curiosité mais qu'en est il de son efficacité ? Est ce l'antidépresseur miracle tant attendu ? Une alternative pour les patients en échec thérapeutique ? Ou tout simplement un espoir déçu ?

<u>Membres du jury</u> :

Président :
Monsieur Michel Luyckx,
Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille II
Assesseur :
Monsieur Philippe Chavatte,
Professeur de Chimie Thérapeutique, Université de Lille II
Membre extérieur :
Madame Nicole THOUATI,
Docteur en pharmacie à Wasquehal