

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 juillet 2020

Par Mme AYED Eiya

Arrêt d'un traitement antidépresseur au long cours chez l'adulte :
vers l'élaboration d'outils pour un entretien pharmaceutique en officine

Membres du jury :

Président du jury :

Pr DINE Thierry, Professeur en pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse :

Dr BELARBI Karim, Maître de Conférence Universitaire en pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur :

Madame PINÇON Claire, Maître de Conférence Universitaire en biomathématiques, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Dr ALEXANDRE Clémentine, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Mairie Ronchin

Dr LEMAHIEU Vincent, Psychiatre Assistant Hospitalo-Universitaire, Hôpital Fontan 2, CHU Lille

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 juillet 2020

Par Mme AYED Eiya

Arrêt d'un traitement antidépresseur au long cours chez l'adulte :
vers l'élaboration d'outils pour un entretien pharmaceutique en officine

Membres du jury :

Président du jury :

Pr DINE Thierry, Professeur de pharmacologie - Praticien Hospitalier.

Directeur de thèse :

Dr BELARBI Karim, Maître de Conférence en pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur :

Madame PINÇON Claire, Maître de Conférence Universitaire en biomathématiques de la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Dr ALEXANDRE Clémentine, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Mairie Ronchin

Dr LEMAHIEU Vincent, Psychiatre Assistant Hospitalo-Universitaire, Hôpital Fontan 2, CHU Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation

Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique

Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

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

Remerciements

Monsieur Dine, vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour lire ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur Belarbi, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans l'accomplissement de ce manuscrit et de m'avoir accordé une partie votre temps, au vu des circonstances et malgré le confinement. Je pense que tous les directeurs de thèse n'auraient pas été aussi compréhensifs, et je vous en suis très reconnaissante.

Madame Pinçon, merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Je ne pouvais pas imaginer parler de dépression sans toi ! Je te remercie également pour tous tes conseils ces dernières années pour les projets étudiants. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi, et j'espère qu'on continuera encore à sensibiliser les étudiants et le personnel de la faculté sur la santé mentale avec CINAPSE !

Madame Alexandre, les mots ne seront pas suffisants pour vous remercier pour ces dernières années ! Vous m'avez transmis votre passion pour ce métier, tout en me donnant les moyens de pouvoir continuer mes études ici. Merci pour le temps que vous avez pris pour me faire découvrir tous les aspects du métier, pour vos conseils tant professionnels que personnels, et votre positivité devant toutes circonstances. Travailler avec vous est toujours un plaisir, et je ne pouvais pas imaginer une meilleure opportunité que de pouvoir continuer à travailler à vos côtés. C'est un honneur pour moi, je vous remercie pour votre confiance, et celle de votre mari, sans qui, tout cela n'aurait jamais eu lieu.

Monsieur Lemahieu, merci d'avoir accepté de participer à ce jury ! Après le service sanitaire, le stage à Fontan, tes conseils pour accompagner les étudiants en difficulté, je ne pouvais pas passer cette thèse sans avoir ton point de vue également ! Merci d'avoir été un super interne pendant presque un an et de m'avoir fait découvrir la réalité de la psychiatrie sur le terrain ! Ce fut un plaisir de travailler avec toi et j'espère que ce n'est que le début d'une collaboration psychiatre-pharmacien !

Je tiens également à remercier toutes les personnes sans qui, je ne serai pas arrivée jusque-là :

Tout d'abord à mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragé à être curieuse et à apprendre à m'adapter. Papa merci pour toutes tes relectures et maman tes conseils de communication !

A mes frères,

A Elyes, le petit génie de la famille, j'espère que tu pourras être là malgré le covid ! Et j'espère que tu t'épanouiras dans l'orientation que tu choisiras, c'est ce qui compte le plus !

A Skan, merci d'avoir été aussi gentil pendant mes révisions (je trouve ça encore bizarre d'ailleurs) ! Je te taquine mais je sais que peu importe ton projet, tu réussiras ta vie grâce à ton charisme et tes bonnes idées ! I've got your back !

A Juju, un grand merci aussi!

Merci à mon troisième frère Jiji, et à mes corédacteurs Miji et Kaki pour leur soutien ronronnant !

Merci à mes amis de lycée,

A ma Sandrounetta, tu es comme une sœur pour moi ! Merci pour tous ces beaux souvenirs depuis la classe de CP, d'être toujours là de près ou de loin ! Je ne pouvais pas faire cette thèse sans penser à toi et Hechmi, et notre TPE sur la schizophrénie ! Je pense que certaines parties vous rappelleront des souvenirs ! Hechmi, trouve une étude en Europe et rapproche-toi de nous ! T'imagines si on peut travailler ensemble ? Yezzou, quelle idée de vivre à l'opposé du pays ! Tu me manques ! Et Ons, je pense toujours à toi les 18 du mois! Aissatou aussi, ma jumelle de trois jours ! J'espère vous revoir bientôt ! A mes carthaginois préférés, Elyes, Anissa, je suis contente qu'on ait gardé contact ! Merci pour ces superbes balades à Tunis ou à Paris ! A mon archi' préféré Tarek ! Merci d'avoir toujours été la petite voix encourageante, et d'écouter toutes mes pseudothéories psy pendant le lycée ! J'espère te revoir bientôt !

A la team Néméa,

Je n'aurais jamais pu réussir ma PACES sans vous : Octave, Clément, Jeremy, François, Quentin, Emilie, Maxime ! Ma super binôme Camille ! Et mes petits bizuths : Yasmine, Cam, Loulou, Lucas (Foetus !), Virgile ! Je garde de tellement bons souvenirs pour deux années qui devait être si horrible ! Merci à vous ! Et j'espère qu'on continuera à se voir de temps en temps ! Dédicace à l'alliance CEO aussi, vivement nos retrouvailles et prochain voyage !

A l'équipe de choc durant ces 5 années à la fac,

Clem, Léane, Guillaume, Julie, Priscila ! Merci pour toutes ces pauses midi à Galien, m'avoir redonné envie de jouer aux jeux de société ! Ma Clé, je suis vraiment contente d'être tombée sur toi comme binôme de TP quand je ne connaissais personne en pharma ! Et d'avoir bossé avec Ju en Master, vive Nanatoclax !

Léane, je remercie le Posaconazole de nous avoir rapprochées pour un exposé que personne n'a entendu, au cinéma (+ popcorn !) d'exister puis de nous faire parler 45min dans le froid, au IT de nous avoir permis de manger autant de pizza en racontant nos vies, et à ton balcon (+ l'umeshu) de nous avoir soutenues dans tous les projets inventés en fin de soirée ! Vivement la prochaine !

Guillaume, merci pour cette redécouverte des parcs Disney, et même Disney en général ! C'est toujours passionnant d'écouter tes anecdotes ! Et merci de nous avoir fait rencontrer Alix !

Pris', je suis tellement contente qu'on se soit rapprochées cette dernière année, et découvrir autant de créativité et de force en toi ! J'admire tout ce que tu fais, j'espère encore tout suivre de près !

A Xavier, je suis contente que ces TP et projet ETP nous aient rapprochés également ! Hâte qu'on se refasse tous une soirée jeux ! Et vivement ce fameux voyage au Japon !

A mes pharmas parisiens,

Reb, je suis tellement contente d'avoir fait ta connaissance malgré toutes ces années de retard ! Et celle de Nico, Maryline, Gabriel, Athina ! Un grand merci à ta maman, Anny Robin, de m'avoir fait aimer la recherche, même si ce n'était que pour des exposés en CM2, mais ça a contribué à mon orientation ! Hâte de vous revoir !

Merci à mes supers collègues de la Pharmacie de la Mairie : Merci pour tous vos conseils, votre patience, votre bonne humeur : Lolita, Cécile, Clémence, Claudine, Thérèse, Christelle et Océane ! Et les sucreries ! Hâte de travailler avec toi Stéphanie !

Merci à mes anciennes collègues de la Pharmacie Pasquier ! Merci à Margaux et Pauline pour votre bonne humeur, vos conseils et votre patience !

Aux Zycos ! J'ai quand même réussi à passer ma thèse un jour où il n'y a pas répet'! Haha ! J'aurais jamais imaginé que le pangolin nous empêcherait de répéter.. Merci pour tous ces bons moments ! Vous allez me manquer ! « Je connais les bails » !

A la team travailleurs, et futurs super pharmaciens : Alex, Victoire, Baptiste, Marie Lebecque, Marie Payen, Maxence parce que vous m'avez rendue accros aux conférences ! Et que je savais que je pouvais compter sur vous pour y aller et en débattre après !

A Alex, la 5A aurait été beaucoup moins intéressante sans les débats philosophiques et les conversations sur l'avenir du métier ! J'espère que cette thèse te convaincra de l'importance du rôle du pharmacien dans les pathologies psychiatriques. Et sinon, ... j'ai pas fini d'essayer! Hâte de te revoir et reprendre ces conversations !

A mon super co-externe, Thibault, tu auras sûrement la flemme de lire cette thèse, mais je pense que tu en as eu assez avec 9 mois de stage hospitalier en te racontant mon service sanitaire, mon avis sur les derniers épisodes de GOT, ma parano haha (C'est Justine !), et te rendre accro aux muffins tout chocos ! Merci pour ces supers moments !

A Anas pour toutes ces conversations sur la psy ! Et vive les cheesecakes !

Merci aux Delaporte, aux Quilico et aux Fedida ! Sans votre aide je n'aurais pas pu faire mes études ici et je vous en suis reconnaissante ! J'espère vous revoir bientôt !

Merci aux Raymackers et aux Paul, même si nos chemins se sont séparés, vous avez contribué à ma réussite durant mes premières années d'études et je vous en suis reconnaissante. Merci à Maryse également, sans qui je n'aurais pas pu passer le concours de paces dans de bonnes conditions à Douai!

A Claire R. promesse tenue ! En espérant que ces informations te seront utiles !

A Mamie, j'aurais tellement voulu que tu sois là pour voir ta réaction ! Toi qui trouvais toujours une excuse pour aller à la pharmacie... Si tu savais! Je promets que je prendrai bien soin de mes patients comme les équipes qui ont pris soin de toi et papi.

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépression caractérisé déclaré en 2016 chez les 18-75 ans.

Figure 2 : Classes thérapeutiques des antidépresseurs.

Figure 3 : Mécanisme d'action des antidépresseurs.

Figure 4 : Tableau récapitulatif des effets indésirables par classe d'antidépresseurs selon l'étude antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables.

Figure 5 : Arbre décisionnel du traitement de la dépression selon les recommandations VIDAL.

Figure 6 : Durée de traitement des antidépresseurs.

Figure 7 : Symptôme d'arrêt des antidépresseurs par catégorie clinique.

Figure 8 : Tableau reflétant le nombre d'appels concernant un syndrome d'arrêt des antidépresseurs en Angleterre entre 1997 et 2005.

Figure 9 : Nombre de documents trouvés dans la bibliographie pour chaque message clé à faire parvenir au patient avant l'initiation de l'arrêt de son antidépresseur.

Figure 10 : Trèfle Biopsychosocial représentant l'arrêt de l'antidépresseur et les objectifs d'accompagnement interdisciplinaire.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité
Sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du
Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARS : Agence Régionale de Santé

AVK : Antivitamine K

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique
Obstructive

CPTS : Communauté Professionnelles
Territoriales de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IMAO : Inhibiteur Monoamine Oxydase

INSERM : Institution National de la Santé et de la
Recherche Médicale

IRM : Imagerie par
Résonance Magnétique

ISRNa : Inhibiteur Sélectif de
le Recapture de Sérotonine
et Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de
la Recapture de Sérotonine

LCR : Liquide Céphalo-
rachidien

mhGAP : mental health GAP
Action Program

OMS : Organisation Mondiale
de Santé

PIC (réseau) : Psychiatrie
Information Communication

SFSPPO : Société Française
des Sciences
Pharmaceutiques Officinales

Table des matières

Remerciements	21
Table des matières	31
Introduction	37
I. Un sujet de santé publique.....	39
I.1. La dépression	39
I.1.1. Définition de la dépression.....	39
I.1.2. Epidémiologie de la dépression.....	40
I.1.2.1. Prévalence et comorbidité	40
I.1.2.2. La dépression par âge et sexe	41
I.2. Conséquences économiques.....	42
I.2.1. Conséquences économiques directement liées à la dépression	42
I.2.2. Conséquences économiques liés aux antidépresseurs	42
I.3. Physiopathologie de la dépression et neurotransmetteurs monoaminergiques.....	43
I.3.1. Rôle des neurotransmetteurs dans la dépression	43
I.3.2. Vers une cartographie de la dépression au niveau de l'encéphale	44
II. Les antidépresseurs et les difficultés liées à leur arrêt.....	47

II.1. Pharmacologie des antidépresseurs.....	47
II.1.1. Classes thérapeutiques.....	47
II.1.2. Mécanisme d'action	49
II.1.3. Effets indésirables	52
II.1.4. Syndrome sérotoninergique.....	54
II.1.5. Interactions médicamenteuses et contre-indications	54
II.2. Indication des antidépresseurs	55
II.2.1. Episodes dépressifs caractérisés.....	55
II.2.2. Les troubles anxieux.....	56
II.2.3. Les troubles de l'alimentation	56
II.2.4. Les douleurs rebelles	56
II.3. Conduite du traitement par antidépresseurs et difficultés liées à son arrêt.....	57
II.3.1. Place du traitement médicamenteux dans la prise en charge globale	57
II.3.2. Modalités d'arrêt d'un traitement par antidépresseurs.....	59
II.3.3. Syndrome d'arrêt associé aux antidépresseurs.....	61
II.3.3.1. Tableau clinique du syndrome d'arrêt	61
II.3.3.2. Aspects pharmacodynamiques du syndrome d'arrêt	63
II.3.3.3. Aspects pharmacocinétiques du syndrome d'arrêt	64

II.3.3.4.	Diagnostic différentiel	64
II.3.4.	Risque de rechute	65
II.3.4.1.	Définition d'une « rechute »	65
II.3.4.2.	Incidence des rechutes	65
III.	Entretien d'accompagnement dans l'arrêt des antidépresseurs	68
III.1.	Freins à la réalisation d'un suivi pharmaceutique des patients dans l'arrêt des antidépresseurs	68
III.1.1.	Stigmatisation de la psychiatrie.....	68
III.1.2.	Perception de l'antidépresseur comme une « canne»	69
III.1.3.	Un accès à la psychothérapie insuffisant	69
III.1.4.	Une possible méconnaissance de la dépression par le pharmacien d'officine	70
III.1.5.	Intérêts d'une psychoéducation par le pharmacien.....	71
III.2.	Entretiens pharmaceutiques.....	72
III.2.1.	Définition.....	72
III.2.2.	Réductions des coûts de santé	72
III.2.2.1.	Initiation des entretiens pharmaceutiques.....	72
III.2.2.2.	Economies du budget de santé par les entretiens pharmaceutiques	73
III.2.2.3.	La prévention encouragée par les politiques de santé	74

III.3. Proposition d'axes pour améliorer l'accompagnement vers l'arrêt d'un traitement par antidépresseur par le pharmacien d'officine	75
III.3.1. Connaître la dépression : une maladie fréquente, invalidante qui se soigne ..	75
III.3.1.1. Campagne OMS	76
III.3.1.2. Sites internet	76
III.3.1.3. Brochures des associations	76
III.3.2. Connaître le traitement et ses modalités d'arrêt : l'antidépresseur comme « béquille »	77
III.3.2.1. Questionnaire sur les antidépresseurs	77
III.3.2.2. Brochures	77
III.3.3. Vers l'arrêt du traitement : distinguer syndrome d'arrêt et rechute	78
III.3.4. Vers l'ébauche d'un outil pour un entretien pharmaceutique sur l'arrêt des antidépresseurs : le trèfle biopsychosociale	79
Discussion et conclusion	83
Bibliographie	87
Annexes	101
Annexe 1 : Vidéos OMS	101
Annexe 2 : Brochures OMS	102
Annexe 3 : Brochure Croix Rouge Suisse (extrait : <i>La dépression peut nous toucher</i>)	103

Annexe 4 : Dossier information dépression INSERM	105
Annexe 5 : Brochure Guidelines New Zealand (extraits)	106
Annexe 6 : Mécanisme Dépression Science&Avenir	109
Annexe 7 : Fiche médicament réseau PIC (exemple escitalopram)	110
Annexe 8 : Brochure Mercy Health System - Janesville.....	112
Annexe 9 : Questionnaire thèse Mme Biquet.....	114
Annexe 10 : Brochure Laboratoire Lilly (extrait)	115
Annexe 11 : Brochure Laboratoire Lundbeck (extrait)	116
Annexe 12 : 10 pistes pour prendre soin de sa santé mentale	119
Annexe 13 : Brochure Laboratoire Lundbeck bis	120
Annexe 14 : Proposition trame d'accompagnement des pharmaciens	122

Introduction

Au comptoir d'une pharmacie, une ordonnance contenant un antidépresseur est présentée. En discutant avec les patients, certaines phrases deviennent récurrentes « *Je n'arrive pas à m'en débarrasser* », « *A chaque fois que j'essaye d'arrêter je me sens mal* », « *Je suis un addict, c'est des cochonneries* », « *Ah non moi ça fait des années que je l'ai ce traitement, je pourrai plus m'en passer !* ». Ce sentiment de fatalité, d'une contrainte à prendre le reste de sa vie, est une idée qui revient assez souvent dans notre exercice. En effet, 75% des patients n'auraient pas connaissance de la durée de traitement d'un antidépresseur et certains penseraient qu'il s'agit d'un traitement à prendre « à vie » (1). Les maladies mentales sont la première cause d'invalidité (2) et la dépression occupe la deuxième position dans la charge de morbidité dans le monde (3). En France, le nombre de personnes vivant un épisode dépressif chronique a augmenté entre 2010 et 2017 (4), notamment chez les femmes, les chômeurs et les étudiants. Par conséquent, le nombre d'hospitalisations pour un épisode dépressif augmente également, avec une durée médiane de 29 jours (5).

Le but d'un traitement antidépresseur est d'améliorer les symptômes d'une dépression mesurés à l'aide d'une échelle validée, et l'objectif idéal serait la rémission des symptômes (6). Le traitement est classiquement divisé en trois étapes: une phase d'attaque pour obtenir la rémission des symptômes, une phase de consolidation pour prévenir la réapparition d'un même épisode de la maladie et une étape de maintien (prophylaxie) pour prévenir de futurs épisodes. Les différentes classes d'antidépresseurs ne sont pas dénuées d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables dont on peut mentionner les chutes, la nausée, les étourdissements, les céphalées et, moins communément, l'hyponatrémie et des risques d'allongement de l'intervalle QT.

Au terme d'un traitement bien conduit, l'arrêt du traitement antidépresseur doit être envisagé avec le patient (7). Cette période de diminution et d'arrêt du traitement est une période à risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement (8). L'arrêt d'un traitement par antidépresseur au long cours demande un suivi particulier et il sera ainsi recommandé de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage (9). La

période d'arrêt d'un antidépresseur nécessite ainsi un suivi rapproché pour mieux repérer les signes précoces de rechute (10) et pour informer au mieux le patient. Ce suivi nécessitera une augmentation de la fréquence des consultations médicales. Cependant les services de soin psychiatriques sont surchargés et en manque de moyens humains (11) (12) (13). Dans ce contexte, le pharmacien pourra également accompagner le patient pour renforcer le suivi des recommandations, en collaboration avec les autres professionnels de santé. Cette approche pourrait contribuer à favoriser la diminution du nombre de prescription d'antidépresseurs chez les personnes en rémission.

Nous allons au travers de ce travail de thèse nous intéresser à l'intérêt de la mise en place d'un accompagnement par les pharmaciens d'officine pour la diminution et l'arrêt des antidépresseurs instaurés chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs. Nous nous limiterons à l'indication des antidépresseurs pour la dépression sans comorbidités. Les épisodes dépressifs du trouble affectif bipolaire et le deuil, considéré comme un épisode réactionnel (14), ne seront pas traités. De même, les recommandations des traitements liées aux comorbidités existantes et aux modifications physiologiques liées à l'âge (15) (16) ne seront pas abordées .

I. Un sujet de santé publique

I.1. La dépression

I.1.1. Définition de la dépression

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la dépression comme « *un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.* » (17)

La dépression est une maladie qui se caractérise par une tristesse persistante, une perte d'intérêt pour les activités qui, normalement, procurent du plaisir, et une incapacité à accomplir les tâches quotidiennes. Selon le référentiel de psychiatrie on parle de dépression si ces symptômes sont présents pendant deux semaines au moins (18). La dépression se manifeste aussi, par les symptômes suivants : perte d'énergie, modification de l'appétit, insomnie ou hypersomnie, anxiété, difficultés de concentration, difficultés à prendre des décisions, agitation, sentiment d'inutilité, de culpabilité ou de désespoir, pensées autour de l'automutilation ou du suicide (19).

Elle peut être favorisée par des facteurs environnementaux (19). Le bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2017 indique ainsi une corrélation entre le fait de vivre seul et de déclencher un épisode dépressif caractérisé, mettant en avant la solitude comme facteur de risque (4). Il a été proposé qu'un stress, lié à l'environnement par exemple, puisse provoquer une mort cellulaire et une diminution des taux cérébraux de neurotrophines telles que le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), participant alors à une modulation émotionnelle (20). La neuroimagerie suggère l'existence d'un substrat cérébral à la dépression en mettant en évidence une corrélation entre le risque de dépression chez un sujet ayant des antécédents familiaux de dépression, et certaines variations neuroanatomiques (21). Le facteur épigénétique est également recherché, suggérant l'impact de l'environnement sur les gènes. Par exemple, une méthylation de certaines zones de l'ADN chez les enfants maltraités augmenterait leur risque de dépression (22).

Si la définition de la dépression est assez précise, il faut noter que la définition de la rémission peut cependant varier d'un pays à un autre (23). A titre d'exemple, en Finlande (24), il s'agit de l'absence de symptômes de dépression, tandis qu'aux Etats Unis il existe une tolérance pour les symptômes résiduels (25) (26). L'OMS utilise quant à elle le terme de « guérison » de la dépression (27).

I.1.2. Epidémiologie de la dépression

I.1.2.1. Prévalence et comorbidité

La dépression touche chaque année 300 millions de personnes dans le monde (28), et il est estimé qu'au cours de sa vie, une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'un épisode dépressif caractérisé (29).

La dépression est la première cause d'invalidité (30) devant les maladies cardiovasculaires. Plusieurs études mettent en évidence un lien étroit entre ces maladies cardiovasculaires et la dépression (31) (32). Le risque d'infarctus augmente de 40% chez les personnes atteintes de dépression modérée à sévère (33). La dépression est suspectée de participer à l'apparition de certains cancers tels que cancers hépatiques et cancer du poumon (34) (35).

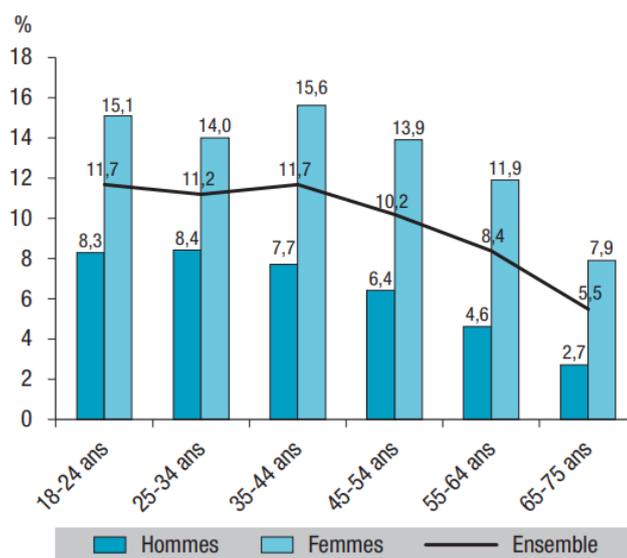
Le risque de suicide est également une complication qui est étudiée. La France est le pays ayant le taux de suicide le plus élevé en Europe (36). Le nombre de décès par suicide y est estimé à 13 000 par an, avec un taux de suicide trois fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (37). Le suicide touche plus largement les jeunes adultes et serait la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans (38). Une étude a estimé que 70% des personnes qui se sont suicidées avaient arrêté un traitement par antidépresseur entre 2 ans à 90 jours avant leur décès (39). Plusieurs études se sont donc intéressées à l'impact de l'arrêt d'un antidépresseur sur le comportement suicidaire et les résultats divergent. Certaines études montraient une augmentation du taux de suicides après l'arrêt du traitement (40) (41). D'autres, plus récentes, ne mettent pas en évidence une différence significative d'un risque suicidaire entre les

personnes sous antidépresseur ou les personnes l'ayant arrêté (42), ni de facteur de risque en fonction de leur âge et sexe (39).

I.1.2.2. La dépression par âge et sexe

La dépression touche tous les âges. La proportion de personnes souffrant d'un épisode dépressif caractérisé semble plus élevée chez les jeunes adultes avec un pic entre 35 ans et 44 ans. Les personnes de plus de 55 ans seraient moins affectées (43). Les adultes n'étant pas les seuls atteints par la pathologie, l'apparition d'un épisode dépressif est estimée à 2% à 3% chez l'enfant et à 14% chez l'adolescent. (38) .

Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge, France métropolitaine, 2017



Source : Baromètre santé 2017, Santé publique France.

Figure 1 : Prévalence de l'épisode de dépression caractérisé déclaré en 2016 chez les 18-75ans, BEH dépression 2017 (4)

La dépression aurait une tendance à toucher les femmes plus que les hommes selon l'OMS (30). Cependant cette dernière information est remise en question par certaines

études (44) (45) soulignant une tendance masculine à nier et à éviter d'avoir recours aux services de soins et aux professionnels de la santé (46).

I.2. Conséquences économiques

I.2.1. Conséquences économiques directement liées à la dépression

Jusqu'à 50% des congés maladie de longue durée et prestations d'invalidité sont liés aux troubles mentaux dont la plus fréquente est la dépression (28). En France, la prise en charge des pathologies liées à la santé mentale, dont la dépression, aurait un coût de 13 millions d'euros par an. Une prise en charge globale serait de 109,2 milliards d'euros par an dont 5 milliards d'euros par an liés au suicide en France (47).

I.2.2. Conséquences économiques liés aux antidépresseurs

La France est l'un des pays européens où l'on prescrit le plus d'antidépresseurs (22). A la fin des années 1990, l'introduction d'antidépresseurs qui présenteraient moins d'effets secondaires a favorisé leur utilisation massive, notamment en médecine générale. Ils représentent désormais environ le tiers des prescriptions de médicaments psychotropes. Ils apparaissent parmi les médicaments à l'origine du plus grand nombre de remboursements par personne et par année (48). Leur coût à l'assurance maladie représente 470 millions d'euros, soit environ 20% des coûts des médicaments du système nerveux centrale (49) . Le médecin généraliste est à l'origine de 58% des prescriptions d'antidépresseurs, suivi par les psychiatres et les neurologues (1).

I.3. Physiopathologie de la dépression et neurotransmetteurs monoaminergiques

L'étiologie neurobiologique de la dépression repose sur le fait que l'humeur est régulée par l'activité cérébrale. Différentes théories ont été explorées mettant en jeu l'implication du système immunitaire (50), du microbiote intestinal (51) ou de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (52). Cependant, la théorie qui a permis le développement des antidépresseurs est celle d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs cérébraux impliquant le système monoaminergique.

I.3.1. Rôle des neurotransmetteurs dans la dépression

La première hypothèse biochimique concernant la dépression remonte aux années 1960. La noradrénaline fut alors le premier neurotransmetteur lié à la dépression. En effet, une hypothèse suggérait qu'une carence dans les circuits neuronaux de ce neurotransmetteur provoquerait une baisse de l'humeur. Des études ont retrouvé qu'elle intervient dans l'anxiété, la réaction au danger et la vigilance. Une déficience provoquerait alors un syndrome d'anxiété et une hypervigilance (52).

Dix ans plus tard, une hypothèse considérant la sérotonine est avancée. Ce neurotransmetteur intervient dans l'humeur, la satiété et le cycle éveil-sommeil. Une déficience provoquerait alors des troubles de sommeil, une baisse de l'humeur et une prise ou perte de poids (53). En effet, la sérotonine serait synthétisée dans les noyaux gris du pont, et libérée vers les aires de projections dans le cortex (apprentissage, humeur) expliquant l'effet antidépresseur. La sérotonine serait également relarguée au niveau de l'hypothalamus (régulation de l'appétit et du comportement alimentaire), et vers la moelle épinière puis le système périphérique, agissant sur les vomissements, la motilité intestinale et la régulation du sommeil (52).

Aujourd'hui, la dopamine est considérée comme le troisième neurotransmetteur intervenant dans le mécanisme de la dépression (54). Elle régule la perception du plaisir, la motivation et surtout le système de récompense. Sa déficience expliquerait

le manque de motivation et une anhédonie au cours d'un épisode dépressif caractérisé. En effet, l'un des métabolites de la dopamine, l'acide homovanillique, a une concentration diminuée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients parkinsoniens atteints de dépression (55). Certains patients ne répondant pas aux antidépresseurs classiques voient leurs symptômes s'améliorer par des agonistes dopaminergiques (56).

Une autre hypothèse complète les trois précédentes : elle considère particulièrement le BDNF, une neurotrophine favorisant la survie des neurones et la formation de nouvelles synapses et essentielle pour les fonctions cognitives (57). Les patients dépressifs présenteraient un taux plasmatique de BDNF diminué (57). La libération de BDNF lors d'une exposition à un stress protège les neurones contre les agressions neurotoxiques. Par contre, un stress chronique pourrait altérer la production de BDNF. La diminution du BDNF serait prévenue par la prise quotidienne d'antidépresseurs (57). En effet, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS), et les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine et Noradrénaline (ISRNa) augmenteraient le taux de BDNF sérique après 8 semaines de traitement (58). Ce taux sérique reste croissant après 6 mois de traitement de ISRS mais ne change pas chez les patients traités par ISRNa (59), laissant encore plusieurs questions sur les mécanismes de la dépression.

I.3.2. Vers une cartographie de la dépression au niveau de l'encéphale

L'émergence de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle permet d'avancer notre compréhension du cerveau humain, d'explorer les fonctions des différentes zones cérébrales et d'étudier leurs possibles dysfonctionnements dans les pathologies humaines (60). En comparant les patients souffrant de dépression et des patients volontaires sains, des différences de volumes de certaines régions de la matière grise ont été observées. Au niveau cortical, une étude a retrouvé une réduction du volume des lobes temporo-pariétaux (61). Le lobe temporal est la zone intégrant les informations sensorielles de type auditives et le lobe pariétal, celle qui intègre les informations concernant le langage et l'attention. Cependant dans cette étude, la

corrélation entre les dysfonctionnements de la fonction associée à ces zones corticales et la réduction de volume anatomique n'a pas pu être démontrée (61).

En effet, une autre étude a mis en évidence une diminution du volume de l'hippocampe (62) chez les personnes ayant un antécédent familial de dépression sévère. L'hippocampe est responsable de l'apprentissage et de la mémoire, et peut moduler certaines réponses émotionnelles. Il s'agit de la zone cible des psychothérapies cognitivo-comportementales (63). Cependant, le volume hippocampique des personnes ayant un antécédent familial de dépression serait plus faible que celui d'un patient atteint de dépression sévère. Au contraire, une personne n'ayant pas d'antécédents de dépression aurait un volume hippocampique plus élevé que celle d'une personne en dépression. Cette piste suggère un lien entre la taille de l'hippocampe et la dépression (64), mais suscite encore d'autres questions sur le réseau limbique et les facteurs génétiques de la dépression.

Certaines études cherchent tout de même à distinguer par IRM fonctionnel la dépression des autres pathologies psychiatriques tel qu'un épisode dépressif bipolaire (65) ou un trouble anxieux généralisé (66) pour l'utiliser comme outil d'aide au diagnostic.

II. Les antidépresseurs et les difficultés liées à leur arrêt

II.1. Pharmacologie des antidépresseurs

II.1.1. Classes thérapeutiques

Les antidépresseurs font partie des médicaments psychotropes dits thymoanaleptiques (qui « stimulent » l'humeur). Ils permettent d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager une souffrance morale particulièrement invalidante pour le patient.

Selon la Haute Autorité de Santé (14), les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes :

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

On peut également séparer les antidépresseurs en deux catégories (*Figure 2*). Certains, ayant une activité à tendance psychostimulante, leur prise sera plus favorable le matin. D'autres ont une activité plutôt sédative et leur administration sera préférable le soir (67).

Il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire, à dose efficace. Plusieurs études se contredisent, les autorités de santé affirment qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les antidépresseurs (14).

Or une étude anglaise (68) a hiérarchisé les antidépresseurs selon leur efficacité retrouvée et leur tolérance : Escitalopram, mirtazapine, paroxétine semblent être les

plus efficaces et mieux tolérés. Les médicaments à prescrire en dernière intention seraient la clomipramine et la fluvoxamine. Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leurs effets indésirables importants et notamment du risque de toxicité cardiovasculaire (33) (67).

ISRS	PROZAC ® Fluoxétine FLOXYFRAL ® Fluvoxamine DEROXAT ® DIVARIUS ® Paroxétine	ZOLOFT ® Sertraline SEROPRAM ® Citalopram SEROPLEX ® Escitalopram
ISRN	IXEL ® Milnacipran CYMBALTA ® Duloxétine	EFFEXOR LP ® Venlafaxine
Atypiques	VALDOXAN ® Agomélatine STABLON ® Tianeptine	ATHYMIL ® Miansérine NORSET ® Mirtazapine
Imipraminiques	Activité psychostimulante	Activité sédatrice
	ANAFRANIL ® Clomipramine PROTHIADEN ® Dosulépine TOFRANIL ® Imipramine	LAROXYL ® ELAVIL ® Amitriptyline QUITAXON ® Doxépine DEFANYL ® Amoxapine SURMONTIL ® Trimipramine LUDIOMIL ® Maprotiline
IMAO	MOCLAMIDE ® Moclobémide (sélectif type A)	MARSILID ® Iproniazide (non sélectif)

Figure 2 : Classes thérapeutiques des antidépresseurs, selon Dorosz (67)

II.1.2. Mécanisme d'action

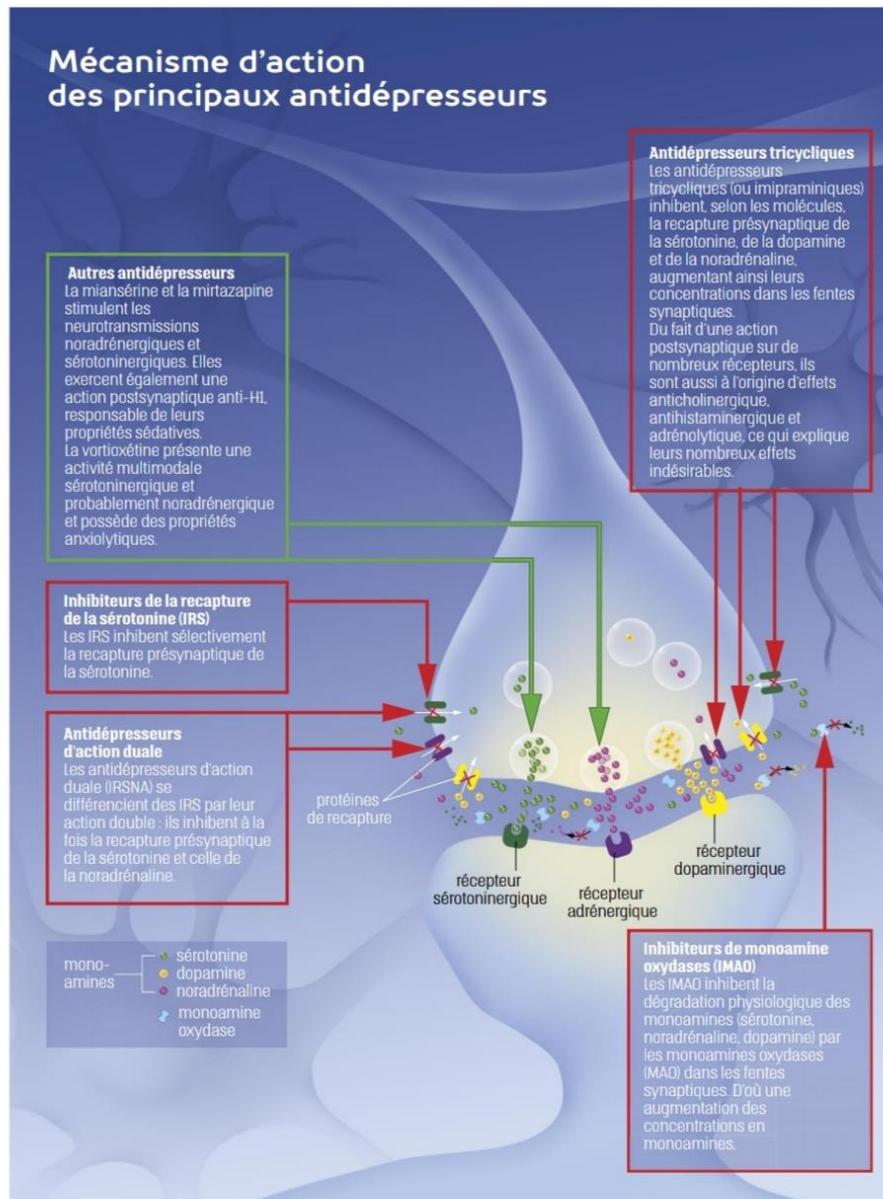
Comme nous l'avons vu en première partie, des altérations des neurotransmissions au niveau des voies centrales noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques contribueraient à l'apparition des épisodes dépressifs. Le mécanisme d'action de la majorité des antidépresseurs est ainsi largement centré sur leur impact sur la concentration en sérotonine et en adrénaline au niveau des synapses, visant à majorer la réponse des récepteurs post-synaptiques. Le nom de chaque classe d'antidépresseurs fait référence à leur mécanisme d'action (*figure 3*) et ils pourront donc agir par inhibition de la recapture neuronale présynaptique des neurotransmetteurs ou par inhibition de leur dégradation.

Les antidépresseurs imipraminiques, également appelées antidépresseurs tricycliques inhibent les transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la noradrénaline (transporteur NET) et/ ou de la sérotonine (transporteur SERT). Ceci va permettre leur accumulation dans la fente synaptique et amplifier leurs effets post-synaptiques. L'imipramine a été le premier antidépresseur imipraminique prescrit en France en 1958. Il est non sélectif des transporteurs NET et SERT, tout comme les imipraminiques plus récent tels que la clomipramine ou l'amitriptyline. La maprotiline est, elle, sélectrice des transporteurs NET. Les imipraminiques sont très efficaces et font figure de traitement de référence. Cependant, leurs nombreux autres effets pharmacologiques périphériques et centraux sont à l'origine de nombreux effets indésirables.

L'on retrouve dans les antidépresseurs dit « atypiques » des antidépresseurs apparentés aux tricycliques, de structure chimique proche mais présentant moins d'effets indésirables. C'est le cas de la miansérine et de la mirtazapine agissant par blocage des récepteurs alpha2 présynaptiques, ainsi que la tianeptine inducteur de SERT, à l'opposé des ISRS.

Les ISRS vont inhiber la recapture de la sérotonine au niveau des récepteurs présynaptiques par blocage sélectif et avec haute affinité du transporteur SERT. La fluoxétine appartient à cette classe d'antidépresseur, ainsi que la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram et l'escitalopram.

Mécanisme d'action des principaux antidépresseurs



Cahier 2 | N° 3241 | 6 octobre 2018 | Le Moniteur des pharmaciens 11

Figure 3 : Mécanisme d'action des antidépresseurs, provenant du Moniteur des pharmaciens Cahier 2 N°324- 6 octobre 2018 (69). Un influx nerveux va déclencher le relargage des vésicules contenant les neurotransmetteurs vers la synapse. Les neurotransmetteurs vont traverser la synapse et se lier à leur récepteur cible. Les neurotransmetteurs n'ayant pas pu se lier à un récepteur retournent vers le neurone initial via les récepteurs présynaptiques. Les neurotransmetteurs pourront donc agir par inhibition de la recapture neuronale présynaptique des neurotransmetteurs ou par inhibition de leur dégradation.

Les ISRN ont pour effet d'inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, car ils agissent à la fois par un blocage des transporteurs NET et des transporteurs SERT. Ces ISRN ont donc la même action centrale que l'imipramine mais leur grande spécificité de cible leur confère un meilleur profil de tolérance. Les ISRS et ISRN ont une efficacité semblable à celle des imipraminiques mais avec des effets anticholinergiques faibles voire nuls et une absence de toxicité cardiaque. Ils sont prescrits en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs. Ils sont également indiqués dans d'autres pathologies, comme nous le verrons dans le paragraphe dédié aux indications des antidépresseurs.

Les IMAO ont pour effet d'inhiber une enzyme, la monoamine oxydase (MAO), responsable de la dégradation synaptique des neurotransmetteurs qui n'ont pas été liés aux récepteurs post-synaptiques. Il existe en réalité deux isoformes de la MAO : la MAO-A dégradant préférentiellement la sérotonine et la MAO-B dégradant préférentiellement la dopamine. On distingue ainsi trois types d'IMAO. Les IMAO non-sélectifs comme l'iproniazide, qui a été commercialisé en France en 1956 et qui a une action irréversible sur l'enzyme. Les IMAO-A tels que le moclobémide également indiqués dans le traitement de la dépression et mieux tolérés que l'iproniazide. Il faut noter que les IMAO-B (sélégiline et rasagiline) sont quant à eux utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.

Enfin l'agomélatine est un antidépresseur atypique avec un mécanisme d'action original. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine qui permettrait ainsi une resynchronisation du cycle veille/sommeil très souvent perturbé dans les épisodes dépressifs. L'agomélatine est également un antagoniste des récepteurs inhibiteurs 5HT_{2C} permettant une augmentation des taux de noradrénaline avec un effet bénéfique contre la dépression.

Le mécanisme d'action des principaux antidépresseurs est résumé dans la figure 3.

II.1.3. Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables est un critère utilisé pour évaluer la tolérance des patients vis-à-vis du traitement antidépresseur.

Comme nous l'avons abordé dans le paragraphe précédent, la classe thérapeutique présentant les effets indésirables les plus gênants est la classe des imipraminiques. Ceux-ci sont cependant souvent dose-dépendants et ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. En effet, les antidépresseurs imipraminiques ont des effets centraux provoquant anxiété, insomnie, somnolence et sédation et baisse du seuil épiléptogène. Ils ont également des effets atropiniques pouvant provoquer une sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire ainsi que des effets cardiaques avec hypotension orthostatique, des arythmies cardiaques par inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants (53).

Les IMAO vont avoir des effets secondaires, davantage marqués avec les IMAO non sélectifs. Au niveau périphérique, le blocage de MAO provoque des effets cardiovasculaires avec une hypotension orthostatique, qui sera très présente au début du traitement. Des troubles neuropsychiques (anxiété, agitation, insomnie, céphalée) sont également reportés. Des crises hypertensives peuvent arriver lors d'un repas riche en tyramine (fromage, vin, chocolat, fruits mûrs bananes avocats,...). Pharmacologiquement, ces crises hypertensives s'expliquent par l'accumulation de tyramine suite à l'inhibition des MAO responsables de sa dégradation. La tyramine circulante va ensuite stimuler la libération massive et soudaine de noradrénaline, provoquant un effet ionotrope positif et une vasoconstriction périphérique.

Les ISRS présentent des effets indésirables globalement peu importants, plus fréquemment observés chez les personnes âgées. Des effets digestifs avec nausées, vomissement et douleurs abdominales et des effets neuropsychiques avec anxiété, nervosité et troubles du sommeil sont souvent rapportés (53) et liés à la stimulation sérotoninergique. Pour le citalopram et l'escitalopram, un risque de torsade de pointe est à surveiller, notamment en association avec les médicaments hypokaliémiants.

Les ISRNa présentent des troubles similaires aux ISRS mais présentent plus de troubles gastro-intestinaux et l'apparition d'une hypertension pour de fortes doses (53).

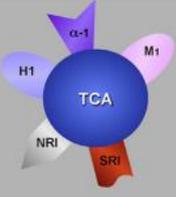
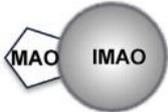
Molécules	Mécanismes d'action	Effets indésirables
Tricycliques (TCA)	Blocage non sélectif du transporteur sérotoninergique et noradrénergique	 Toxicité cardiaque, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, hypotension, gain de poids
Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS)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

Figure 4 Tableau récapitulatif des effets indésirables par classe d'antidépresseurs selon l'étude *antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables* de David et Gourion et al 2016 (53)

Le profil d'effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine est surtout constitué de somnolences, prises de poids, arthralgies, myalgies, convulsions. La tianeptine et l'agomélatine sont recommandées en troisième intention, en raison respectivement du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine et de la toxicité hépatique de l'agomélatine (14).

Le médecin doit donc tenir compte de ces effets indésirables pour que la prise en charge de l'épisode dépressif soit confortable pour le patient. Le pharmacien a pour rôle de conseiller le patient pour limiter ces effets par des règles hygiéno-diététiques, et orienter le patient vers son médecin si les effets deviennent trop gênants. Une balance entre tolérance et efficacité du traitement sera alors réévaluée à chaque consultation.

II.1.4. Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est la complication majeure voire létale, imposant l'arrêt immédiat du traitement antidépresseur. Il résulte d'un excès de sérotonine au niveau des synapses. Ce phénomène apparaît généralement de façon iatrogénique par une association d'antidépresseurs avec d'autres médicaments agissant sur la neurotransmission sérotoninergique tels que le tramadol, la dextrométhorphan, les triptans, le lithium, les antiparkinsoniens IMAO-b (70), Il peut également avoir lieu suite à un surdosage en médicament ou plus rarement, à des doses recommandées.

Les signes varient d'un patient à un autre, mais le tableau clinique comporte trois éléments principaux : l'altération de l'état mental avec trouble de la conscience, une humeur exaltée et des troubles de la vigilance jusqu'au coma ; des symptômes neurologiques comme les myoclonies, les tremblements, les frissons, la rigidité, l'hyperréflexie ; et des symptômes végétatifs comme la fièvre et les sueurs traduisant une dysrégulation thermique (71).

Ces signes étant peu sélectifs, il est indispensable d'exclure toute étiologie infectieuse, métabolique, endocrinologique ; tout traitement par neuroleptique et toute consommation quotidienne de boissons alcoolisées (71).

En cas d'apparition de ces signes, le pharmacien peut être sollicité par les proches du patient quant à la démarche à suivre face à ce tableau clinique. Ayant connaissance de l'historique médicamenteux de ses patients, le pharmacien peut rapidement suspecter ce syndrome et orienter le patient aux services d'urgences les plus proches.

II.1.5. Interactions médicamenteuses et contre-indications

En dehors du syndrome sérotoninergique, d'autres effets indésirables moins graves peuvent avoir lieu lors d'une interaction entre le traitement antidépresseur et un autre médicament, particulièrement avec les classes non sélectives tel que les antidépresseurs tricycliques et les IMAO. Certaines interactions sont pharmacodynamiques, les deux médicaments agissant sur le même récepteur vont favoriser les effets indésirables provoqués par celui-ci (72). Un antidépresseur IMAO et un anesthésiant vasoconstricteur utilisé en soins dentaires peuvent provoquer une

nécrose des tissus liés aux zones terminales de la circulation sanguine (73). Ces interactions sont plus fréquentes chez le patient ayant des comorbidités psychiatriques et sous traitement neuroleptique.

Certaines contre-indications concernent l'âge du patient tel que la venlafaxine interdit aux moins de 18 ans (74), ou une pathologie préexistante comme un glaucome. Certaines associations sont contre-indiquées tel que les IMAO non sélectif avec un autre antidépresseur, la miansérine, la mirtazapine et la viloxazine, ainsi que les ISRS et IMAO car il y a un risque de syndrome sérotoninergique sévère et risque léthal à l'arrêt de l'ISRS (10). Le Millepertuis, traitement de phytothérapie pour un épisode dépressif léger, est contre-indiqué au vu de son effet inducteur enzymatique pouvant annuler l'effet du traitement antidépresseur (10). Escitalopram et citalopram sont contre-indiqués avec un autre médicament hypokaliémiant ou torsadogène, car l'association pourrait favoriser l'allongement de l'espace QT.

II.2. Indication des antidépresseurs

II.2.1. Episodes dépressifs caractérisés

Les états dépressifs caractérisés sont l'indication principale et commune à tous les médicaments antidépresseurs. Les ISRS et les ISRN sont les antidépresseurs prescrits en première intention, et les plus prescrits dans cette indication (6).

Les IMAO, l'agomélatine, et les antidépresseurs atypiques sont indiqués pour l'épisode dépressif majeur uniquement (67). Les imipraminiques psychostimulants (figure 2) sont plutôt utilisés pour les dépressions où l'asthénie et une lenteur psychomotrice sont prédominantes. Les prises se font avant 17h, et la posologie sera augmentée progressivement jusqu'à posologie efficace. Les antidépresseurs sédatifs sont plutôt utilisés dans les formes de dépression à fort potentiel suicidaire et l'insomnie isolée. Les prises se feront le soir au coucher. La clomipramine et l'imipramine peuvent également être prescrites dans le cadre d'un état dépressif chez

le sujet atteint de la maladie de Parkinson, et également pour une cataplexie de la narcolepsie (67).

II.2.2. Les troubles anxieux

Outre les états dépressifs caractérisés, les troubles anxieux généralisés ont également pour traitement de fond les ISRS, les ISRNa (duloxétine ou venlafaxine) ou les imipraminiques sédatifs à faible dose. Les troubles phobiques peuvent être atténués par les imipraminiques, tandis que la venlafaxine (ISRNa), la paroxétine et l'escitalopram (ISRS) sont plus précisément indiqués pour la phobie sociale (67). On peut également noter que les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs peuvent se voir prescrire ISRS ou des imipraminiques psychostimulants (67) (75). Ces derniers ont également un effet sur la prévention des attaques de panique et des troubles phobiques (67) .

II.2.3. Les troubles de l'alimentation

Les imipraminiques, la fluoxétine (ISRS) et la duloxétine (ISRNa) ont montré une efficacité dans le traitement de la boulimie. Ces troubles étant souvent accompagnés de comorbidités psychiatriques, il n'est pas rare de voir des antidépresseurs prescrits (67).

II.2.4. Les douleurs rebelles

L'imipramine peut également soulager des douleurs rebelles d'origine neurologiques à faible posologie, tandis que la duloxétine (ISRNa) peut aider à soulager les douleurs neuropathiques périphériques chez le diabétique (67) .

II.3. Conduite du traitement par antidépresseurs et difficultés liées à son arrêt

II.3.1. Place du traitement médicamenteux dans la prise en charge globale

Le médecin généraliste est au centre du circuit de soins ambulatoires, et il sera l'interlocuteur privilégié pour l'écoute et le soutien du patient (76). Le médecin psychiatre participe également à la prise en charge de la dépression, mais leur lieu d'exercice est majoritairement hospitalier ou en établissements de soins psychiatriques (77).

Le schéma des recommandations du Vidal indique l'arbre décisionnel à suivre selon le diagnostic du médecin (19) (figure 7). Le rappel des règles hygiéno-diététiques et la psychothérapie sont les premières étapes dans la prise en charge d'une dépression légère. Plus les symptômes sont importants, plus l'arbre se complexifie. On note que la prise en charge médicamenteuse est recommandée dans le cas d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère.

L'introduction d'un antidépresseur doit être accompagnée d'une psychothérapie et une réévaluation du traitement doit se faire après quatre à huit semaines de traitement. Ce n'est qu'après ce délai que le traitement peut être modifié, soit en changeant le dosage ou en changeant la molécule. Si le patient ne présente aucun bénéfice thérapeutique après six semaines de traitement, il sera également interrompu et souvent remplacé par une autre molécule (l'on parle alors de *switch*) (78). Si le traitement n'est pas efficace et/ou que les symptômes sont trop sévères, une hospitalisation peut être prévue.

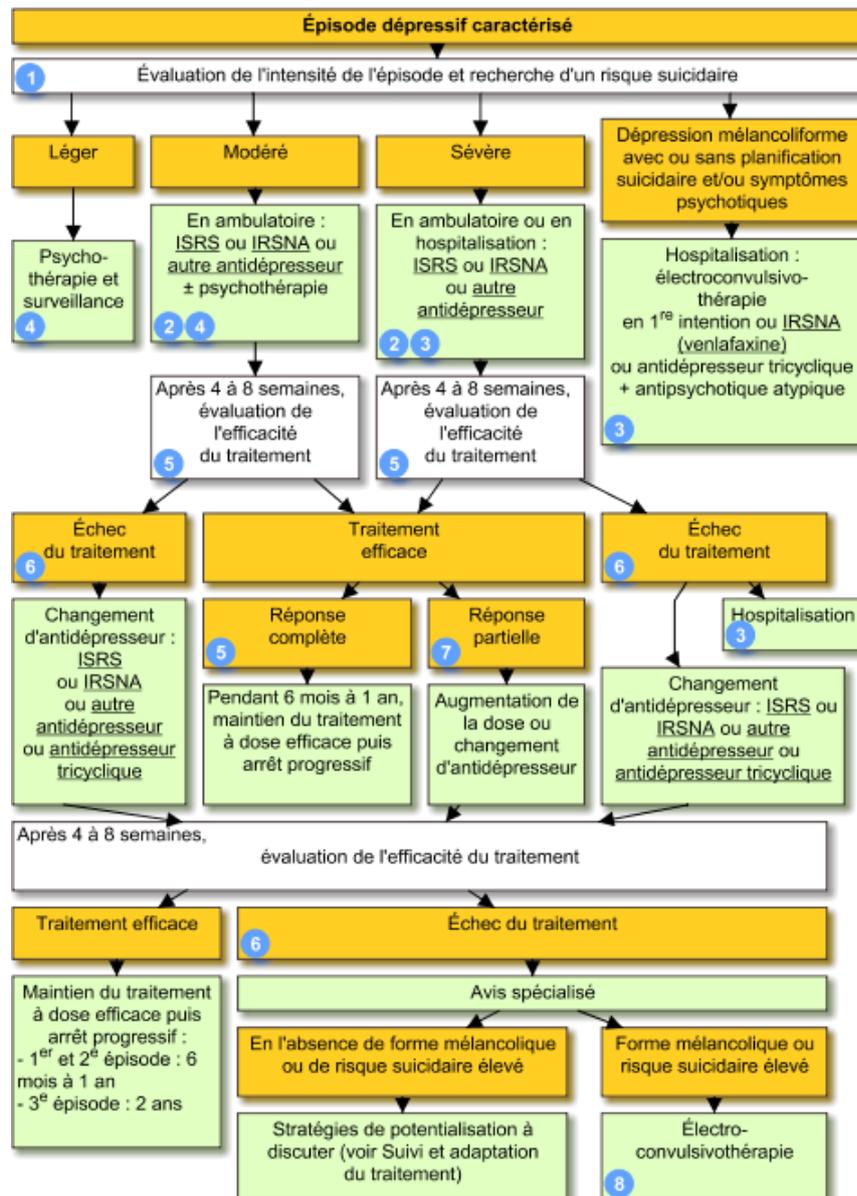


Figure 5: Schéma arbre décisionnel traitement de la dépression –
-Recommandations VIDAL février 2020 (19)

II.3.2. Modalités d'arrêt d'un traitement par antidépresseurs

Les recommandations pour l'arrêt des antidépresseurs sérotoninergiques sont de 6-12 mois après l'amélioration des symptômes et de l'état du patient qui vit son premier ou second épisode dépressif (79). A partir du troisième épisode dépressif, le patient attendra deux ans après amélioration des symptômes pour commencer l'arrêt progressif de son traitement (figure 5). Une période de stabilité de la vie sociale et affective du patient permettra au médecin de mieux repérer les premiers signes de rechute (79).

Comme nous le verrons dans la suite de cette thèse, un syndrome d'arrêt pourra apparaître en cas d'arrêt brutal de traitement antidépresseur (80). Dans ce cas, il faut rassurer le patient sur le caractère temporaire de ce symptôme, et si nécessaire revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif (81). L'attitude la plus adéquate pour prévenir l'apparition de ce syndrome est de réduire progressivement la posologie du traitement. Dans ce cas, aucun véritable consensus n'existe. La vitesse avec laquelle on réduira la posologie de la médication va dépendre de l'antidépresseur et de l'importance de la dose. L'ANSM a distingué deux cas (82). Si la durée de traitement est inférieure à un an, l'arrêt peut se faire en quelques semaines, en diminuant la posologie toutes les semaines. Si la durée de traitement est supérieure à un an, l'arrêt se fera en quelques mois en diminuant la posologie tous les mois.

Lors d'une étude réalisée dans le cadre d'une thèse à Bordeaux (figure 8), il a été mis en évidence que la durée moyenne d'un traitement par antidépresseur était de trois ans chez la population interrogée, et plus d'un tiers des traitements durent plus

de cinq ans (1). 75% des patients n'ont pas connaissance de la durée du traitement antidépresseur, voire certains pensent continuer leur traitement « à vie » (1).

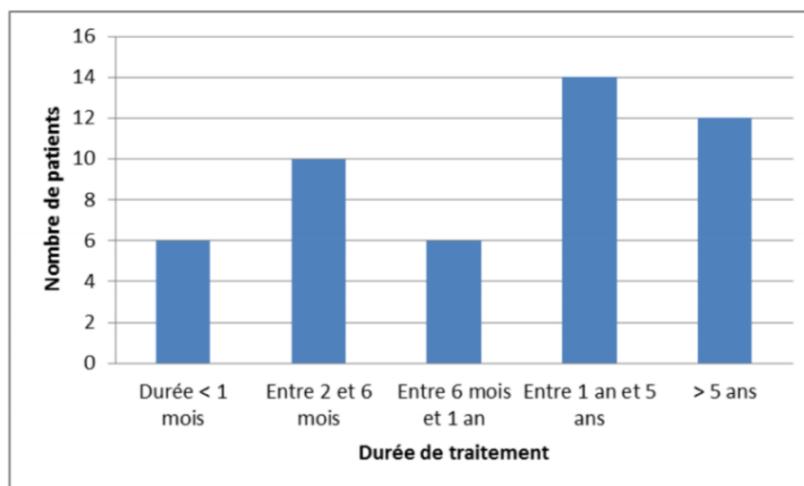


Figure 6 : Durée de traitement des antidépresseurs, Etude réalisée dans le cadre d'une thèse d'exercice en 2015, *Prise en charge ambulatoire du patient atteint de dépression : rôle du pharmacien d'officine* par Mme Lafont-Rapnouil Camille (1)

Il faut cependant souligner que le traitement au long cours par antidépresseur est controversé. Les études favorisant le traitement prophylactique par antidépresseur, sont de plus en plus remises en cause dans la littérature et mettent en évidence une faible prévention des rechutes par les antidépresseurs comparé à un placebo (83) (84).

II.3.3. Syndrome d'arrêt associé aux antidépresseurs

II.3.3.1. Tableau clinique du syndrome d'arrêt

Le syndrome d'arrêt des antidépresseurs, également appelé syndrome de discontinuation, syndrome d'interruption ou syndrome de sevrage dans la littérature, désigne l'ensemble des symptômes qui peuvent apparaître à la suite de l'arrêt d'un traitement par antidépresseur. Leur délai d'apparition est souvent de quelques jours (8). Le syndrome d'arrêt des antidépresseurs dure en moyenne moins de trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur (80). Dans la majorité des situations, la symptomatologie se résout spontanément dans un délai de 15 jours et ne nécessite pas d'intervention particulière. Pour certains signes tels que l'insomnie, un traitement symptomatique tel qu'une benzodiazépine peut être associé afin de soulager les symptômes. Si les signes sont trop graves, une réintroduction d'un traitement par antidépresseur permet généralement une disparition rapide du syndrome d'arrêt (85).

Clinical presentations of antidepressant withdrawal symptoms^{*1}

Systemic, cardiac	Flu-like symptoms ^{*2} , dizziness/drowsiness ^{*2} , tachycardia ^{*2} , impaired balance, fatigue, weakness, headache, dyspnea
Sensory	Parasthesia ^{*2} , electric shock-like sensation ("brain zaps/body zaps") ^{*2} , sensory disorders, dysesthesia, itch, tinnitus, altered taste, blurred vision, visual changes
Neuromuscular	Muscle tension ^{*2} , myalgia ^{*2} , neuralgia ^{*2} , agitation ^{*2} , ataxia ^{*2} , tremor
Vasomotor	Perspiration ^{*2} , flushing ^{*2} , chills ^{*2} , impaired temperature regulation
Gastrointestinal	Diarrhea ^{*2} , abdominal pain ^{*2} , anorexia, nausea, vomiting
Sexual	Premature ejaculation ^{*2} , genital hypersensitivity ^{*2}
Sleep	Insomnia , nightmares, vivid dreams, hypersomnia
Cognitive	Confusion ^{*2} , disorientation ^{*2} , amnesia ^{*2} , reduced concentration
Affective	Irritability , anxiety, agitation, tension, panic, depressive mood, impulsivity, sudden crying, outbursts of anger, mania, increased drive, mood swings, increased suicidal thoughts, derealization, depersonalization
Psychotic	Visual and auditory hallucinations
Delirium	(Typically only with tranylcypromine)

Figure 7: Symptômes d'arrêt d'antidépresseurs par catégories cliniques selon l'article *Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena* de J. Henssler, A. Heinz, L. Brandt, T. Bschor 2019; 116;355-61 (8)

Les symptômes sont variables et peuvent être à la fois physiques et psychologiques (figure 7). Les symptômes physiques incluent des manifestations gastro-intestinales (diarrhées, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements), manifestations cardiovasculaires (tachycardie, notamment une variation de la tension artérielle avec la Sertraline, des arythmies avec l'Amitriptyline, vertiges, fatigue, céphalées), manifestations sensorielles (déséquilibre, paresthésie, engourdissement, chocs électriques). Le patient peut également présenter des troubles du sommeil (insomnie, cauchemar ou rêves excessifs) et transpiration. Ces symptômes sont souvent retrouvés après un traitement par ISRS et ISRN. Dans de rares cas, ils sont également présents des troubles du mouvement tel que l'akathisie ou un parkinsonisme et douleurs articulaires (8) (80).

Les symptômes psychologiques sont caractérisés par une anxiété, une agitation et irritabilité, une humeur dépressive, une impulsivité, des idées suicidaires, des attaques de paniques et un éclat en sanglots. Certains symptômes se manifestent par des symptômes psychotiques tel que des hallucinations auditives et visuelles (8), notamment avec les IMAO (80).

Antidepressants	Drug group	Prescription (mln items purchased)	Calls about ADS	Discontinuation index ^a
Higher ADS risk				
Tranylcypromine	MAOI	0.22	43	194
Moclobemide	MAOI	0.27	19	70
Isocarboxazid	MAOI	0.05	3	66
Phenelzine	MAOI	0.27	14	51
Paroxetine	SSRI	24.32	690	28
Nefazodone	Atypical	0.67	19	28
Fluvoxamine	SSRI	0.33	9	27
Mirtazapine	Atypical	3.49	76	22
Venlafaxine	SNRI	12.18	252	21
Reboxetine	NRI	0.46	8	17
Lower ADS risk				
Nortriptyline	TCA	1.15	13	11
Escitalopram	SSRI	1.75	16	9
Sertraline	SSRI	11.01	84	8
Citalopram	SSRI	19.30	141	7
Imipramine	TCA	2.61	17	7
Clomipramine	TCA	3.58	25	7
Lofepramine	TCA	5.57	27	5
Fluoxetine	SSRI	30.31	133	4
Trazodone	Atypical	3.60	13	4
Dosulepin (dothiepin)	TCA	24.36	76	3
Mianserin	Atypical	0.0004	1	2
Doxepin	TCA	1.18	2	2
Trimipramine	TCA	1.79	4	2
Amitriptyline	TCA	33.53	46	1

^a The number of calls per 1 million of prescription items.

Figure 8: Tableau reflétant le nombre d'appels concernant un syndrome d'arrêt des antidépresseurs en Angleterre entre 1997 et 2005, tirée de la publication de Konstantin N. et al, Understanding antidepressant discontinuation syndrome (ADS) through preclinical experimental models, European Journal of Pharmacology, Volume 829, 2018 (86)

Même si l'incidence du syndrome d'arrêt reste variable pour une même classe thérapeutique (figure 8) (86), les antidépresseurs de la famille des imipraminiques et les ISRS semblent être les plus souvent associés à des signes (85). Parmi les ISRS, la paroxétine semble être le traitement le plus à risque de provoquer un syndrome d'arrêt (figure 10), et l'arrêt de la fluoxétine le mieux toléré à l'arrêt (87). Sa demi-vie étant très longue, la fluoxétine semble être l'antidépresseur le moins associé à ce syndrome.

Une étude anglaise (figure 8) a classé les appels liés à un syndrome d'arrêt en fonction de l'antidépresseur en cause pendant huit ans (88) . Les résultats sont semblables aux autres études retrouvées dans la littérature, indiquant les IMAO comme les antidépresseurs à haut risque de syndrome d'arrêt, suivis par la Paroxétine qui serait l'ISRS le plus à risque.

II.3.3.2. Aspects pharmacodynamiques du syndrome d'arrêt

Le syndrome d'arrêt peut être considéré comme une réponse de rétrocontrôle des monoamines à l'arrêt du traitement par antidépresseur. Les données expérimentales restent peu nombreuses en raison d'un manque de modèles expérimentaux pré-cliniques (86) mais correspondent aux théories biochimiques de la dépression. Les symptômes du syndrome d'arrêt s'expliqueraient donc par les perturbations des niveaux de neurotransmetteurs et notamment par une soudaine réduction de la quantité de neurotransmetteur au niveau de la fente synaptique, entraînant une diminution de l'activité des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. En effet, les neurones sérotoninergiques ont adapté la sensibilité de leurs récepteurs à une concentration élevée de sérotonine, qui est soudainement réduite à l'arrêt de l'antidépresseur.

On a également suggéré un rôle du système cholinergique dans le syndrome de discontinuation, particulièrement avec les antidépresseurs imipraminiques qui possèdent des propriétés parasympholytiques. Ainsi, l'apparition de diarrhées, de

vomissements, de crampes abdominales, de céphalées ou d'une vision trouble à l'arrêt d'un traitement par imipraminique pourrait correspondre aux manifestations d'un rebond cholinergique.

En outre, une étude a également mis en évidence des prurits lors de l'arrêt de la Mirtazapine. En effet, à faible doses, la mirtazapine aurait des effets antihistaminiques. L'hypothèse émise serait un effet rebond des récepteurs histaminiques provoquant le prurit (89).

II.3.3.3. Aspects pharmacocinétiques du syndrome d'arrêt

Dans une même classe thérapeutique, les antidépresseurs ne présentent pas les mêmes incidences du syndrome d'arrêt (90). La demi-vie d'élimination de l'antidépresseur (figure 9) semble être en relation avec la probabilité d'apparition d'un syndrome d'arrêt (78). Ainsi, les antidépresseurs avec une courte demi-vie sont plus souvent associés à un syndrome de discontinuation que les antidépresseurs avec une longue demi-vie. La durée du traitement semble également être un facteur de risque, plus la durée du traitement est longue, plus le risque est élevé. En outre, plus le dosage de l'antidépresseur au cours du traitement aura été élevé, plus le risque de survenue d'un syndrome d'arrêt sera important (8).

II.3.3.4. Diagnostic différentiel

En général, le terme de syndrome d'arrêt des antidépresseurs est préféré à celui de syndrome de sevrage des antidépresseurs. En effet, ce terme pourrait laisser croire à la possibilité d'une dépendance aux antidépresseurs. A long terme, un phénomène de tolérance peut se mettre en place (91). Cependant, les antidépresseurs ne provoquent pas de besoin incontrôlable de leur consommation (8) (92) ce qui les distingue des médicaments avec un potentiel d'addiction tels que les benzodiazépines, les opiacés ou les barbituriques.

Il est également important de distinguer le syndrome d'arrêt des antidépresseurs à celui de dépression récurrente ou de rechute (85), d'autant plus que certaines études

suspectent une confusion entre ces deux tableaux cliniques (83) (93). Il faut donc souligner que les signes du syndrome d'arrêt comportent toujours un effet physique, ils sont non spécifiques avec un mélange de signes sérotoninergiques et de signes cholinergiques (8). Les symptômes psychologiques sont souvent les mêmes, mais leur évolution dans le temps est finalement très différente comme nous allons le voir dans le prochain paragraphe.

II.3.4. Risque de rechute

II.3.4.1. Définition d'une « rechute »

La rechute est définie comme la réémergence du même épisode dépressif après diminution de l'activité pharmacologique. Contrairement au syndrome d'arrêt, la rechute ou la récurrence se manifeste après un délai plus important et surtout, les symptômes persistent largement au-delà de trois semaines. Il est important de distinguer syndrome d'arrêt et rechute. La distinction rechute/récurrence nous intéresse moins et je ne l'aborderai pas dans ce travail.

II.3.4.2. Incidence des rechutes

Le risque maximum de rechute se situe dans les 6 – 8 mois qui suivent l'arrêt du traitement (94). Une psychothérapie est ainsi conseillée jusque 2 ans après la rémission (18) (94), puisqu'elle diminuerait considérablement l'apparition de nouveaux symptômes (95).

Le délai de récurrence d'un épisode dépressif semble être plus court avec les ISRS et ISRN qu'avec les antidépresseurs imipraminiques (96), soit dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (95). Mais après une période de 15 mois, il n'y a pas de différence significative d'une apparition d'un nouvel épisode dépressif entre les sujets ayant arrêté leur antidépresseur et les sujets qui le continuent (95).

D'une personne à une autre, l'évolution de la pathologie peut varier différemment. Un patient sur deux n'aura qu'un seul épisode dépressif au cours de sa vie (27). Ce qui veut aussi dire qu'un patient sur deux revivra tout de même un second épisode dépressif. Ces récurrences sont d'une fréquence variable, et peuvent évoluer vers une rémission complète ou partielle des symptômes dépressifs (97).

Les sujets ayant une rémission partielle, voire des idées suicidaires encore présentes à l'arrêt du traitement, sont plus à risque de rechute (97) (98). Le fait de vivre un syndrome d'arrêt de l'antidépresseur augmente également le risque de rechutes (98) (93).

III. Entretien d'accompagnement dans l'arrêt des antidépresseurs

Comme nous l'avons vu précédemment, l'arrêt d'un traitement par antidépresseur peut s'accompagner de complications, et notamment de la survenue d'un syndrome d'arrêt. En permettant au patient de mieux comprendre la nature de la dépression, le bien-fondé et le mécanisme d'action des traitements ainsi que les effets indésirables auxquels ils exposent, le pharmacien pourra participer à l'observance et à la bonne conduite du traitement. Au terme d'un traitement bien conduit, il pourra, avec les autres professionnels, accompagner le patient dans l'arrêt des antidépresseurs afin de minimiser le risque de syndrome d'arrêt ou de rechutes.

III.1. Freins à la réalisation d'un suivi pharmaceutique des patients dans l'arrêt des antidépresseurs

III.1.1. Stigmatisation de la psychiatrie

Selon l'OMS, 50% des patients souffrants d'une dépression majeure ne sont pas traités (28). Beaucoup ne veulent pas admettre leurs symptômes car un sentiment de honte et d'impuissance les envahit. Ces personnes sont également réticentes à demander de l'aide. Elles perçoivent les soins psychiatriques comme un « enfermement » et ne veulent pas être associées à l'image d'un patient « dangereux qui doit être enfermé ».

En effet, la réticence à l'aide et aux thérapies, va avoir un impact sur ces individus, empêchant ces personnes de s'épanouir dans leurs activités quotidiennes. Cela peut avoir des conséquences sur leur lieu de travail par une incapacité d'accomplir leurs tâches correctement, un manque de productivité, mais aussi dans leurs relations sociales, familiales et amicales, favorisant l'isolement (28). Une campagne de prévention primaire sur la santé mentale et la prévention du suicide, auprès des lycéens, à travers le service sanitaire, permet d'encourager les élèves à repérer les symptômes de dépression et accompagner leur camarade de classe à en parler avec

un « adulte » (99) (100). Une collaboration entre les psychiatres et les journalistes est également en train d'être mise en place pour limiter les stigmas dans les médias autour de cette pathologie (101).

Les professionnels de santé ne sont pas épargnés par ces stigmas. La dépression est une maladie fréquente mais peu reconnue : 25% des personnes souffrant de dépression ne sont pas identifiées par leur médecin traitant lors d'une consultation (102). La psychiatrie est une discipline qui est mal perçue par les autres spécialités médicales, et l'empathie des soignants face à un patient ayant une maladie mentale est diminuée par rapport à un patient ayant une pathologie somatique (103). Ce phénomène se retrouve également pour leur propre santé mentale puisque les étudiants en santé, comparé à la population générale, vont moins vers les soins. L'étude de l'Association Nationale des Etudiants en Pharmacie a mis en évidence que plus de la moitié des étudiants en pharmacie ont fait un épisode dépressif au cours de leurs études, et connaissent mal les établissements de soins (104). De la même façon, les pharmaciens vont avoir tendance à s'automédiquer plutôt que de consulter ou s'orienter vers une psychothérapie (105).

III.1.2. Perception de l'antidépresseur comme une « canne »

Bien que le traitement par antidépresseur soit vécu comme une perte d'autonomie, les patients préfèrent continuer le médicament de façon chronique plutôt que de rechuter ou vivre un syndrome d'arrêt des antidépresseurs (106). Certains patients voudront éviter à tout prix la récurrence d'un épisode dépressif, citant « better safe than sorry » (107) où le patient préférerait continuer le traitement antidépresseur de façon chronique pour éviter les symptômes de dépression, plutôt que d'envisager son arrêt.

III.1.3. Un accès à la psychothérapie insuffisant

91% des médecins généralistes déclarent que le non remboursement est un frein à l'accès aux psychothérapies (5). Pourtant la majorité des études suggèrent qu'une psychoéducation du patient combinée à une psychothérapie favoriserait le bon déroulement du traitement et faciliterait l'arrêt de son antidépresseur (106). En effet,

un débat entre différents professionnels de santé (médecins généralistes, infirmiers et psychothérapeutes) a déterminé que le professionnel de santé le plus approprié pour initier la conversation avec le patient sur la psychothérapie et l'arrêt du traitement était le médecin généraliste. Ces derniers avouaient ne pas oser aborder le sujet pour des patients qu'ils connaissaient mal ou par manque de temps. Une des suggestions de ce débat était de programmer deux consultations rapprochées par le médecin, initier une psychothérapie en parallèle, et impliquer le pharmacien et une assistante sociale si besoin (7). Pour contrer les stigmas liées aux psychothérapies, cette démarche devrait être proposée idéalement dès le début du traitement antidépresseur, permettant au patient d'adhérer aux stratégies thérapeutiques recommandées (108). En effet, les patients ont des appréhensions face à cet arrêt de l'antidépresseurs. Leurs peurs sont souvent liés à des tentatives d'arrêts qu'ils ont fait brutalement et sans surveillance médicale. La psychothérapie leur permettrait d'exposer ces appréhensions, notamment par la thérapie cognitivo-comportementale (106). L'apport de la psychothérapie est par exemple supporté par le cas d'une patiente ayant arrêté ses traitements sans complications en étant accompagnée après son accouchement par des psychothérapies et conseils nutritionnels (109).

III.1.4. Une possible méconnaissance de la dépression par le pharmacien d'officine

Un manque de connaissances en pharmacie sur le domaine de la psychiatrie pourrait également constituer un frein à l'implication des pharmaciens d'officine dans le circuit de la dépression (1). Durant les études pharmaceutiques, en Europe ou en Amérique, les étudiants ont des conceptions erronées et des « attitudes limitées » envers les patients ayant une maladie psychiatrique. Après l'acquisition de leur diplôme, les pharmaciens considèrent avoir des lacunes sur la communication envers ces patients (1). Le conseil pharmaceutique consiste naturellement à rappeler les posologies du médicament, les modalités de prises (pendant ou en dehors du repas), les gestes à suivre pour pallier aux effets indésirables et rappeler au patient l'objectif de son traitement (110) (111). Bien que les patients soient satisfaits de cette intervention (110), l'impact de ce conseil pharmaceutique a peu d'effet sur l'adhérence

du patient à l'antidépresseur (110). Les pharmaciens insisteraient d'ailleurs sur les bénéfices de l'antidépresseur et ses effets indésirables, mais ne mentionneraient que très rarement la durée du traitement (112). Leur communication serait de nature biomédicale centrée sur le médicament, au lieu d'être centrée sur le patient. Il a ainsi été proposé d'augmenter les apprentissages sur la psychopharmacothérapie afin d'influencer leurs attitudes (113), et ce d'autant plus que les pharmaciens seront de plus en plus amenés à communiquer avec le patient atteint de pathologies psychiatriques, et à centrer leur discours sur lui (114). En Belgique, une étude indique qu'une formation des pharmaciens sur la dépression leur permet d'informer le patient sur son traitement, sa pathologie, mais également s'intéresser à son mode de vie et son environnement psychosocial. Leur communication non verbale serait également plus ouverte et positive que celle des pharmaciens n'ayant pas eu de formation (115). Ces conseils seraient d'autant plus valorisés et appréciés par le patient s'ils sont présentés dans un espace de confidentialité (116).

III.1.5. Intérêts d'une psychoéducation par le pharmacien

Grâce à son accès à l'historique médicamenteux du patient, au dossier pharmaceutique et bientôt au dossier médical partagé, le pharmacien peut être le dernier interlocuteur pour éviter un phénomène iatrogène comme le syndrome sérotoninergique. De plus, l'intervention d'un pharmacien clinicien, par un entretien téléphonique ou en face à face, dans la prise en charge de la dépression s'est montrée favorable dans plusieurs études étrangères (117) (118). Sous quelque forme qu'elle soit, l'entretien pharmaceutique améliore l'adhérence à la stratégie thérapeutique (119), réduit les symptômes et prévient les rechutes efficacement (120). Ceci va ensuite réduire le nombre d'hospitalisations (121) et donc les coûts de santé.

III.2. Entretiens pharmaceutiques

La psychoéducation existe dans certains hôpitaux français, mais l'intervention du pharmacien se limite à certaines pathologies tel que la schizophrénie (122). La conciliation médicamenteuse est la forme d'entretien patient-pharmacien qui se rapprocherait le plus à une psychoéducation pour les autres pathologies psychiatriques comme la dépression sévère. Il s'agit d'un entretien mené par un interne ou externe en pharmacie comparant les divergences entre les médicaments habituels et les médicaments prescrits à l'entrée ou à la sortie de l'hôpital. Cette intervention dans les soins de psychiatrie s'est montré pertinente autant à l'arrivée (123) et à la sortie (121) du patient de l'établissement. En ambulatoire, le seul format permettant au pharmacien d'officine de mettre en place une psychoéducation avec son patient dans un espace de confidentialité est l'entretien pharmaceutique.

III.2.1. Définition

Le terme « d'entretien pharmaceutique » apparaît pour la première fois dans le Journal Officiel du 6 mai 2012, comme un outil d'accompagnement des malades chroniques et la prévention des risques iatrogéniques (124). L'entretien pharmaceutique permet d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient.

Les objectifs de ces entretiens seront de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ; d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ; de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ; d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement. Cette démarche permettra également de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament (124).

III.2.2. Réductions des coûts de santé

III.2.2.1. Initiation des entretiens pharmaceutiques

La loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) de 2009 vise à lutter contre la iatrogénie et améliorer l'observance du patient (125). Dans la continuité de cette loi,

les entretiens pharmaceutiques ont été mis en place, lorsque l'AFSSAPS (aujourd'hui connue sous le nom l'ANSM) a remarqué un nombre d'hospitalisations important lié aux accidents avec les anticoagulants oraux, AVK (antivitamine K) .

Ce phénomène, faisant partie des “ accidents iatrogéniques évitables”, a permis aux pouvoirs publics de considérer le rôle que pouvait jouer le pharmacien d'officine. On estime que chaque année les accidents iatrogéniques liés à la consommation d'AVK sont responsables de 17 300 hospitalisations et de 4 000 décès. Ils constituent à ce titre la première cause de iatrogénie en France (126). Les patients avaient une méconnaissance des premiers signes d'hémorragies ou de thrombose veineuse, ce qui leur auraient évité une hospitalisation (127).

III.2.2.2. Economies du budget de santé par les entretiens pharmaceutiques

En 2012, on comptait près de 15 000 hospitalisations liées à l'asthme et 1 000 décès par an. Une personne qui prenait mal ses traitements pouvait faire deux crises par semaine. En 2016, les hospitalisations pour hémorragies majeures liées aux AVK étaient de 40 000 séjours par an (128).

Face à ces chiffres, les entretiens pharmaceutiques sont aujourd'hui mis en place en pharmacie d'officine pour les patients sous AVK ou AOD (129), et pour les patients ayant de l'asthme ou une Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (130). Il existe également une troisième forme d'entretien pharmaceutique appelé bilan partagé de médication, destiné aux patients de plus de 65 ans ayant un traitement chronique de plus de 5 molécules (131) permettant d'améliorer leur compréhension du traitement et de réduire les erreurs médicamenteuses.

Ces trois types d'entretiens pharmaceutiques cités sont remboursés par l'Assurance Maladie. Il existe d'autres entretiens qui sont mis en place par des pharmaciens, souvent dans des structures hospitalières telles que dans le domaine de l'oncologie (présentation de la chimiothérapie orale) (132), schizophrénie (133), sclérose en plaque (134), et diabète .

III.2.2.3. La prévention encouragée par les politiques de santé

Depuis la loi HPST de juillet 2009 (125), les pharmaciens sont encouragés à participer à de nouvelles missions de prévention : vaccination (135), entretiens pharmaceutiques, dépistages, dans le but d'accompagner le patient et participer à son éducation pour sa santé (136).

Dans la continuité de cette loi, la mise en place d'un projet de santé sur un territoire par les CPTS (Communauté Professionnelles Territoriales de Santé) nécessite un contrat pour indemniser les besoins de santé sur un territoire (137) Ce projet est discuté, choisi, et présenté à l'ARS qui vérifiera la concordance entre le projet et les besoins du territoire. Ainsi les actions de prévention seront faites en coopération entre les professionnels de santé du territoire, et le temps consacré à la mise en œuvre de ce projet, sera indemnisé. Les entretiens pharmaceutiques non remboursés par l'Assurance maladie, tel que les entretiens proposés dans le cadre de cette thèse, pourraient alors être multipliés ces prochaines années par ce dispositif.

Parallèlement à cette dynamique de prévention, appuyée par le programme Ma Santé 2022 en France (138) , le service sanitaire par les étudiants en santé (139) (99), l'OMS promeut, au niveau mondial, un programme d'action en santé mentale (mhGAP), avec une campagne de sensibilisation à la dépression (30). Leur objectif est de prévenir les récurrences d'épisodes dépressifs par la compréhension de la maladie et la personnalisation de la prise en charge de la dépression (29).

Plusieurs études récentes montrent un intérêt des entretiens pharmaceutiques en santé mentale à l'hôpital, permettant de réduire les erreurs et oublis de prescriptions (133) (123), voire réduire la réhospitalisation (121). Une psychoéducation sur les antidépresseurs, même tardive, permettrait aux patients de réduire certains symptômes et prévenir les risques de récurrences chez les patients atteints de troubles de la dépression (140) (120).

III.3. Proposition d'axes pour améliorer l'accompagnement vers l'arrêt d'un traitement par antidépresseur par le pharmacien d'officine

Dans cette partie je propose des outils que le pharmacien d'officine pourrait utiliser pour accompagner son patient à l'arrêt de l'antidépresseur, de façon sécurisée. Pour chaque axe, je détaille des outils existant dans la littérature pour ensuite reprendre les notions récurrentes et essentielles à faire passer au patient.

Dans une étude japonaise (108) huit messages clés ont été retenus pour une meilleure compréhension du traitement du patient. Tout d'abord, présenter les symptômes de la dépression, son déroulement, son étiologie. Ensuite les informations concernant les traitements tel que les stratégies thérapeutiques, la durée du traitement, l'arrêt du traitement et ses effets indésirables, faciliteraient la compréhension et l'adhésion à la stratégie thérapeutique. Et enfin évoquer les psychothérapies avec le patient et présenter leur intérêt serait important (108). Nous allons confronter les messages des documents retrouvés dans la littérature à ces messages clés.

III.3.1. Connaître la dépression : une maladie fréquente, invalidante qui se soigne

Une meilleure compréhension de la maladie a permis à certains patients d'accepter leur diagnostic et faciliter l'adhésion au traitement. La qualité de la relation soignant-patient s'est également améliorée (108). Il s'agit du moyen de lutte contre le stigma, utilisé également dans les campagnes de l'OMS (3) (30) (141).

Outils expliquant la dépression (Annexes 1-8)

III.3.1.1. Campagne OMS

L'OMS explique par différentes vidéos (annexe 1), des brochures et des affiches sur la dépression (annexe 2), ses conséquences sur l'entourage et les modalités de traitements existants (30) (142).

III.3.1.2. Sites internet

Certains Ministères de Santé ont des brochures (annexes 3-5) expliquant la dépression, son incidence dans le pays et ses traitements antidépresseurs combinés à la psychothérapie comme en Suisse (143) ou à Singapour (144). D'autres sites appartenant à des associations, ou des institutions tel que l'INSERM (annexe 4) expliquent la maladie et les traitements existants (145) (146) (147). Certains thérapeutes comme le Centre de la dépression à Paris, proposent des revues vulgarisées (annexe 6), expliquant le mécanisme d'action de la dépression pour les plus curieux (148). Une sensibilisation de la maladie aux proches permet également de leur donner des conseils d'accompagnement sur le site depression-infos.fr (149).

III.3.1.3. Brochures des associations

Certaines brochures d'associations locales, notamment en Nouvelle Zélande (143), encouragent les patients à consulter dès les premiers symptômes et ne pas tomber dans les addictions (annexe 5). La Croix Rouge, association internationale, présente également des brochures indiquant que la dépression est une maladie fréquente qui se traite (150) . Un centre hospitalier américain liste les stéréotypes sur la dépression (annexe 8) (151) . Un accompagnement de l'entourage est également proposé avec le programme « Let's talk » de l'OMS (152).

A travers ces outils, le message clé à transmettre au patient est que la dépression est fréquente, pour réduire le sentiment de solitude qu'il peut ressentir. L'entourage doit également accepter qu'il s'agit d'une maladie, que le patient n'a pas de contrôle sur son humeur, et qu'on ne doit pas le faire culpabiliser davantage. Pour reprendre les termes de l'OMS, le fait que la dépression se guérit est le message principal.

III.3.2. Connaître le traitement et ses modalités d'arrêt : l'antidépresseur comme « béquille »

Bien que l'OMS utilise le terme de guérison pour la dépression, plusieurs sources, dont l'OMS et la page de l'INSERM sur la dépression, indiquent que la rémission a lieu pour une minorité de patients. Pour les encourager et les accompagner vers cette voie, une meilleure connaissance des traitements et de la stratégie thérapeutique favorisera leur adhérence, ainsi qu'un meilleur suivi des recommandations et un arrêt du traitement avec le moins de complications possible.

Avant d'apporter des informations au patient, il serait judicieux d'évaluer ses connaissances et ses lacunes. Ainsi l'entretien aura d'autant plus de valeur aux yeux du patient si le pharmacien lui apprend de nouvelles informations sur sa maladie ou sur des questions qu'il se posait.

Outils expliquant les traitements (Annexes 9-13)

III.3.2.1. Questionnaire sur les antidépresseurs

Afin que l'entretien soit interactif, un questionnaire, comme celui proposé au cours d'une thèse (153), ou des questions Vrai/faux comme proposés par le laboratoire Lilly (154) pourrait attiser la curiosité du patient et évaluer ses connaissances sur son traitement.

III.3.2.2. Brochures

En fonction des réponses du patient, une brochure pourrait être proposée. Pour chaque antidépresseur, le réseau PIC a préparé une fiche explicative présentant les bénéfices du traitement et les modalités de prises (155). Les effets indésirables présentés dans ces fiches sont également accompagnés d'astuces pour les soulager. Dans la continuité de la présentation de la dépression et ses traitements, certaines brochures expliquent l'intérêt d'un arrêt progressif (156) (157). D'autres brochures, comme celle de la Croix Rouge suisse (158), vont présenter les différentes pistes non médicamenteuses pour prendre soins de leur santé mentale en une image (annexe

12) (158). Ces brochures permettent un bon usage du traitement antidépresseur sans aborder les modalités d'arrêt.

Ces outils permettent au patient de mieux connaître son antidépresseur, de contrôler son effet indésirable si nécessaire. Cependant la durée et l'arrêt du traitement sont rarement mentionnés, ou très brièvement et encouragent une conversation avec le médecin. Au contraire, la psychothérapie est mentionnée dans toutes les brochures et sites internet abordant les antidépresseurs.

Les messages clés à faire passer dans cette deuxième phase est la durée moyenne d'un traitement par antidépresseur et son caractère temporaire, comme une « béquille ». Il s'agit d'un médicament, qui peut présenter des effets indésirables et interagir avec d'autres médicaments. L'antidépresseur doit également être considéré comme un outil thérapeutique, et peut s'accompagner d'autres outils tel que la psychothérapie, une bonne hygiène de vie, des conseils nutritionnels, une activité physique régulière, etc. L'environnement étant un des facteurs de dépression, il est important pour le patient de retrouver un équilibre dans son entourage durant le traitement. Le pharmacien peut donc encourager à la psychothérapie, voire même orienter vers une assistance sociale si nécessaire.

III.3.3. Vers l'arrêt du traitement : distinguer syndrome d'arrêt et rechute

L'arrêt du traitement est généralement mentionné en une ligne dans certaines brochures de laboratoires (159) ou sur les site info-depression.fr (160) et le site Ameli.fr de l'Assurance maladie (161). Actuellement, une étude néerlandaise compare l'intérêt d'une formation unique sur l'arrêt des antidépresseurs au patients, et une formation associée à une psychothérapie (162) en proposant des brochures aux patients. Ces dernières ne sont pas encore publiées mais seraient accessible par demande à l'équipe de recherche.

Dans cette dernière phase, l'objectif est d'informer le patient sur l'intérêt d'un arrêt progressif. Le patient doit être prévenu des symptômes du syndrome d'arrêt, pour qu'ils ne soient pas confondus avec une rechute de l'épisode dépressif. L'absence de risque de développer une vraie dépendance médicamenteuse à l'antidépresseur devra

également être mentionné au cours de cet entretien pour rassurer le patient. En faisant parvenir ces messages clés, le patient comprendra alors mieux les recommandations, il adhérera plus facilement à cette stratégie thérapeutique et aura une meilleure chance de rémission.

III.3.4. Vers l'ébauche d'un outil pour un entretien pharmaceutique sur l'arrêt des antidépresseurs : le trèfle biopsychosociale

Le premier message est celui qui dispose du plus grand nombre de documents retrouvés dans la bibliographie de cette thèse (figure 9). En effet, cela pourrait s'expliquer par sa ressemblance aux messages de prévention primaire pour lever la stigmatisation de la dépression, à la fois pour les patients mais leur entourage. Ces documents sont donc plus facilement accessibles. Les informations sur les traitements antidépresseurs sont plus souvent retrouvés dans des thèses ou des brochures des laboratoires qui les commercialisent. Concernant les modalités d'arrêt, aucun document destiné aux patients, et expliquant les recommandations n'a été trouvé. Les brochures de l'étude néerlandaise formant les patients sont difficilement accessibles.

	Nombre de documents
Message 1 : La dépression est une maladie fréquente, invalidante mais se guérit.	13
Message 2 : L'antidépresseur est une « béquille ».	6
Message 3 : Arrêter son antidépresseur accompagné.	4

Figure 9: Nombre de documents trouvés dans la bibliographie pour chaque message clé à faire parvenir au patient avant l'initiation de l'arrêt de son antidépresseur.

Suite à ces observations, j'ai ébauché, dans le cadre de ce travail, une trame d'accompagnement à l'arrêt des antidépresseurs (annexe 14), et serait destinée à aider les pharmaciens d'officine à accompagner leurs patients dans cette démarche vers l'arrêt du traitement. En effet, une étude a montré que l'explication uniquement du modèle biologique de la dépression au patient pouvait s'avérer contreproductive (163). Le patient pense être déficient en sérotonine, et va vouloir combler cette déficience par les antidépresseurs (106). Pour compléter le modèle biologique, une explication du modèle biopsychosocial (164) (165) permettrait au patient de voir les alternatives au traitement médicamenteux, et au pharmacien de prendre en charge le patient dans sa globalité, pour favoriser une rémission complète.

Ce modèle se base sur quatre fondements (annexe 14) : le modèle biologique reflétant la physiologie, la physiopathologie et tout ce qui interfère avec l'organisme (le médicament, l'imagerie, ...), le modèle psychodynamie rassemblant plusieurs courants de psychothérapies, le modèle comportemental représentant les thérapies cognitivo-comportementales, les changements dans l'hygiène de vie, et enfin le modèle social remettant le patient en lien avec la société pour le éviter l'isolement (164).

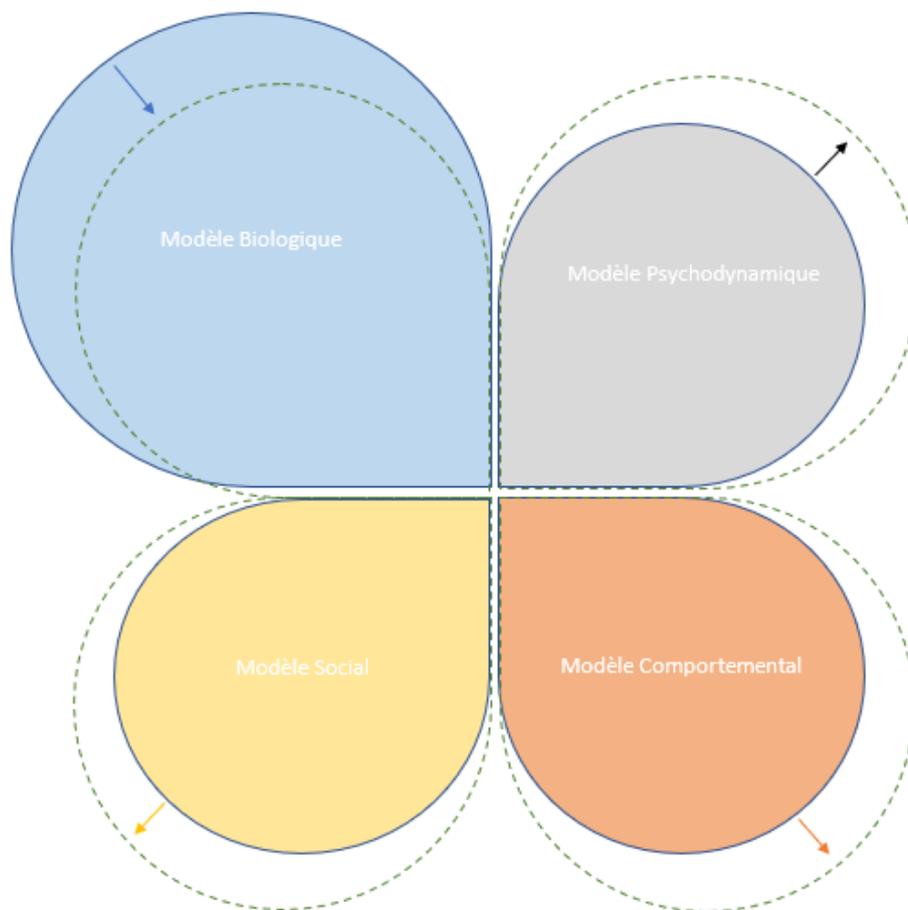


Figure 10 : Trèfle Biopsychosocial représentant l'arrêt de l'antidépresseur et les objectifs d'un accompagnement interdisciplinaire.

Cette trame serait à lire avec le patient, et utilisée comme support à ces entretiens. Il s'agit d'une piste de réflexion sur un schéma qui permettrait au patient de représenter à la fois la dépression mais également toutes les autres alternatives à l'antidépresseur pour guérir de la dépression. Ce document serait à conserver par le patient après l'entretien, puis s'il le souhaite, le compléter avec son thérapeute, et son entourage.

Discussion et conclusion

La dépression est une maladie dont l'incidence augmente ces dernières années. L'OMS s'alarme sur les conséquences de la maladie par son pouvoir invalidant, l'apparition de comorbidités cardiovasculaires, et le risque suicidaire. La dépression créant des coûts de santé directs et indirects, les stratégies politiques axent leurs budgets sur la prévention. La dépression reste une maladie stigmatisée, empêchant d'une part, les patients d'aller vers les soins et d'autres parts, aux professionnels de santé de reconnaître correctement les symptômes de la maladie. Les antidépresseurs sont plutôt utilisés comme un traitement chronique et *ad vitam* de la dépression, au lieu d'être considérés comme « béquille » aidant le patient à réaménager son environnement.

Ainsi, envisager l'arrêt d'un traitement par antidépresseur peut s'avérer difficile, d'autant que les complications peuvent également donner une image négative de cette étape pourtant intégrante de la stratégie thérapeutique et maintenir les stigmas tournant autour de la dépression. Cela constituerait une perte de chance pour le patient et un allongement de la durée et coûts des thérapies et de soins.

Le syndrome d'arrêt est loin d'être un phénomène exceptionnel. Les patients ignorent comment interpréter d'éventuels effets rebonds d'anxiété, de troubles du sommeil, de confusion ou d'irritabilité, et en arrivent à les traduire, à tort, comme une rechute, le décourageant à arrêter son traitement. Par la suite, le patient appréhendera toute démarche d'arrêt de son antidépresseur car il pensera avoir développé une vraie dépendance médicamenteuse. Il faudra donc que le pharmacien les rassure de l'inexistence d'une dépendance médicamenteuse aux antidépresseurs, les informe des symptômes du syndrome d'arrêt de l'antidépresseur ainsi que la distinction entre ces derniers et la rechute.

A l'avenir, le diagnostic différentiel entre syndrome d'arrêt et signes de rechute pourrait peut-être être facilité par marqueurs biologiques de la dépression constitués de BDNF et cytokines inflammatoires (166). La neuroimagerie aiderait également à distinguer un épisode dépressif d'une anxiété chronique ou d'un trouble bipolaire (66)

(65), qui peut se dévoiler à l'arrêt du traitement. Ces avancées pourraient être un véritable outil de diagnostic en cas de doutes.

En parallèle de ces outils de diagnostic de plus en plus personnalisés, la prise en charge clinique du patient le devient également par la mise en place progressive d'une psychoéducation du patient, à travers le monde, par les médecins, les infirmiers, et de plus en plus, les assistants sociaux et les pharmaciens. En France, la psychoéducation reste plutôt hospitalière par les conciliations médicamenteuses menées par des pharmaciens, internes ou externes en pharmacie dans les services de soins psychiatriques (121). Avec la mise en place progressive des entretiens pharmaceutiques depuis ces deux dernières années, et le manque de ressources humaines en psychiatrie, le pharmacien d'officine sera amené à participer davantage au circuit de la prise en charge de la dépression.

Pour accompagner son patient, le pharmacien devra adapter son discours aux connaissances du patient sur la maladie et à ses inquiétudes, son mode de vie, et connaître ses projets pour donner un sens à la démarche d'arrêt de l'antidépresseur. Les pharmaciens seront de plus en plus amenés à communiquer avec le patient, et à centrer leurs discours sur ce dernier (114). Le pharmacien pourra s'appuyer sur les outils d'information aux patients proposés par différentes associations à travers le monde, des structures gouvernementales ou l'OMS. Cependant, il y a peu d'outils expliquant les modalités d'arrêt du traitement. Le pharmacien devrait prévenir le patient des complications à l'arrêt, notamment pour les sujets traités par Paroxétine et les IMAO (Moclobemide), qui sont les antidépresseurs à plus haut risque de syndrome d'arrêt.

Les difficultés liées à l'arrêt d'un traitement par antidépresseur doivent être abordées dans l'information générale donnée au patient sur la dépression et sur le traitement (délai d'action, durée du traitement, effets secondaires, risque de toxicité). Ainsi les messages clés à faire passer sont la possibilité de guérir de la dépression, la temporalité du traitement antidépresseur, et les modalités d'un arrêt progressif pour éviter les complications. A travers cet entretien pharmaceutique, le pharmacien pourra proposer une solution rassurante pour le patient, qui se sentira accompagné par une équipe de soin constituée de son médecin, son thérapeute et son pharmacien.

De plus, en suggérant l'initiation d'un arrêt de l'antidépresseur au prescripteur chez les personnes en rémission, le pharmacien participera à la réduction de ces coûts de santé. Dans la littérature, peu de documents accompagnent vers l'arrêt comme celui proposé (annexe 14), permettant au pharmacien de se réaffirmer dans le circuit de soins tout en réduisant la perte de chance pour le patient.

La trame proposée dans ce travail nécessitera une mise en pratique dans une étude ultérieure. L'objectif serait que le pharmacien ait un discours concordant avec celui du prescripteur, et de réduire les facteurs de risques environnementaux exposant à un nouvel épisode dépressif. Certains freins à cet entretien ne sont sûrement pas pris en compte ou sous-estimés dans le cadre de cette thèse. En ayant une réelle évaluation de ces entretiens, le vécu des patients, du prescripteur et du pharmacien, certains aspects pourront être mieux appréhendés dans le futur.

Un congrès pharmaceutique organisé par la SFSPPO, évoquait une spécialisation des pharmaciens en officine (167) qui leur permettrait de participer au circuit de soins pour les pathologies de leur spécialité. Avec la mise en place des télésoins (168), les entretiens psychopharmaceutiques pourraient se développer et permettre au patient d'adhérer au traitement (110) et à la stratégie thérapeutique, incluant ainsi le respect des modalités d'arrêt. Cette collaboration avec les professionnels de santé de proximité permettra également au pharmacien de connaître ses limites mais apporter une solution en orientant au mieux son patient lorsque nécessaire.

Pour conclure, l'arrêt d'un antidépresseur peut s'accompagner de nombreuses complications, favorisant les rechutes de l'épisode dépressif. La participation du pharmacien dans l'accompagnement à l'arrêt du traitement diminuerait le risque de développer ces complications. Un entretien pharmaceutique fondé sur le modèle biopsychosocial, augmenterait les chances de guérison du patient. Les jeunes adultes ayant moins de comorbidités, et les étudiants en santé étant plus exposés à la dépression (103), ces entretiens psychopharmaceutiques pourraient être proposés à cette population dans un premier temps.

Bibliographie

1. Lafont-Rapnouil C. Prise en charge ambulatoire du patient atteint de dépression : rôle du pharmacien d'officine. université bordeaux; 2015.
2. Roland Coutanceau - Rachid Bennegadi - Boris Cyrulnik. Santé mentale et société. DUNOD; 2017. (Psychothérapies).
3. OMS. Une personne sur quatre souffre de troubles mentaux [Internet]. World Health Organization; [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/
4. Christophe Léon CCC. La dépression en France chez les 18-75ans: résultats du Baromètre santé 2017 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Santé Publique Fr [Internet]. 16 oct 2018 [cité 18 juin 2020]; Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html
5. Coldefy M, Nestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé-. Drees Solidar Gouv. 2013;6.
6. Collège national des universitaires en psychiatrie. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie . 2016.
7. Bowers HM, Williams SJ, Geraghty AWA, Maund E, O'brien W, Leydon G, et al. Helping people discontinue long-term antidepressants: views of health professionals in UK primary care. BMJ Open. juill 2019;9(7):e027837.
8. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. Dtsch Arzteblatt Int. 17 mai 2019;116(20):355-61.
9. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol. 1 déc 2015;5(6):357-68.
10. Charles PC, Bernard PB. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006;(17):110.
11. OMS. Elargir l'accès aux soins pour lutter contre les troubles mentaux, neurologiques et liés à l'utilisation de substances psychoactives[Livre]: programme d'action combler les lacunes en santé mentale. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2008.

12. OMS. Mhgap intervention guide for mental, neurological and substance-use disorders in non-specialized health settings. Vol. 2. GENEVA: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2017. 173 p.
13. OMS. Programme d'action: combler les lacunes en santé mentale (mhGAP) [Internet]. World Health Organization; 2008 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/mental_health/mhgap/fr/
14. Sladana - 2017 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf
15. Kok RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults: A Review. JAMA. 23 mai 2017;317(20):2114-22.
16. Craig Nelson J. Management of Late-Life Depression. In: Macaluso M, Preskorn SH, éditeurs. Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 14 juin 2020]. p. 389-413. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2018_170
17. Définition de la dépression [Internet]. Organisation mondiale de la santé; 2020 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>
18. Collège national des universitaires en psychiatrie. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie . 2016.
19. Dépression de l'adulte - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte.html>
20. Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants | Science [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/301/5634/805>
21. Chai XJ, Hirshfeld-Becker D, Biederman J, Uchida M, Doehrmann O, Leonard JA, et al. Functional and structural brain correlates of risk for major depression in children with familial depression. NeuroImage Clin. 2015;8:398-407.
22. Misra P, Liu S, Meng X. What DNA methylation modifications and/or genetic variations interact with childhood maltreatment in the development of depression: A systematic review. J Affect Disord. juin 2019;252:325-33.
23. Wagner CJ, Dintsios CM, Metzger FG, L'Hoest H, Marschall U, Stollenwerk B, et al. Longterm persistence and nonrecurrence of depression treatment in Germany: a four-

- year retrospective follow-up using linked claims data. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27(2):e1607.
24. Holma KM, Holma IAK, Melartin TK, Rytsälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry.* févr 2008;69(2):196-205.
 25. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry.* 1 févr 2000;157(2):229-33.
 26. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up. *Am J Psychiatry.* 1 juill 1999;156(7):1000-6.
 27. OMS. Journée mondiale de la santé mentale – focus sur la dépression [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2016/10/world-mental-health-day-focus-on-depression>
 28. OMS Campagne. La dépression en Europe [Internet]. Bureau Régional de l'Europe. 2012 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>
 29. Alain Gardier et Emmanuelle Corruble,. Dépression INSERM [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
 30. OMS Campagne. Dépression: parlons-en [Internet]. 2017 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
 31. Carnevali L, Montano N, Statello R, Sgoifo A. Rodent models of depression-cardiovascular comorbidity: Bridging the known to the new. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 mai 2017;76:144-53.
 32. Shao M, Lin X, Jiang D, Tian H, Xu Y, Wang L, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res.* 1 mars 2020;285:112802.
 33. pharmacies.fr LM des. La dépression, facteur de risque cardiovasculaire ? - 09/04/2014 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/140409-la-depression-facteur-de-risque-cardiovasculaire.html>

34. Lemogne C, Consoli S-M. Dépression et cancer : le mythe à l'épreuve de l'épidémiologie. *Psycho-Oncol.* 1 mars 2010;4(1):22-7.
35. Jia Y, Li F, Liu YF, Zhao JP, Leng MM, Chen L. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 1 août 2017;149:138-48.
36. Chan-Chee Christine RE. BEH- Suicide et tentatives de suicide : données épidémiologiques récentes / Suicide and suicide attempts: Recent epidemiological data for France. 5 Février 2019. 2019;(3-4):52.
37. DREES-solidarités santé gouv. Suicides et tentatives de suicide en France. 2006;(488):8.
38. Santé publique France LC Chan-Chee C, du Roscoät E, et al. Baromètre santé 2017 [Internet]. 2017 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: /etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2017
39. Castelpietra G, Bortolussi L, Gobbato M, Arnoldo L, Balestrieri M, Wettermark B. Discontinuation of antidepressants in suicides findings from the Friuli Venezia Giulia Region, Italy, 2005-2014. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(3):312-20.
40. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant Discontinuation and Risk of Suicide Attempt: A Retrospective, Nested Case-Control Study. *J Clin Psychiatry.* 15 août 2009;70(8):1069-77.
41. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):452-8.
42. Erlangsen A, Agerbo E, Hawton K, Conwell Y. Early discontinuation of antidepressant treatment and suicide risk among persons aged 50 and over: A population-based register study. *J Affect Disord.* 1 déc 2009;119(1):194-9.
43. Léon C, Chan-Chee C, du Roscoät E, et al. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017.
44. Ogrodniczuk JS, Oliffe JL. Les hommes et la dépression. *Can Fam Physician.* févr 2011;57(2):e39-41.
45. Wide J, Mok H, McKenna M, Ogrodniczuk JS. Effect of gender socialization on the presentation of depression among men. *Can Fam Physician.* févr 2011;57(2):e74-8.
46. Addis M, Mahalik J. Men, Masculinity, and the Contexts of Help Seeking. *Am Psychol.* 1 févr 2003;58:5-14.
47. DICOM_Anne.G, DICOM_Anne.G. État des lieux du suicide en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur:

<http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale-et-psychiatrie/article/etat-des-lieux-du-suicide-en-france>

48. Ameli LJ 1 Vidal P 2, Baris B 3, Vallier N 4, Fender P 5, Allemand H6 et le groupe Médipath 7. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000 [Internet]. 2000 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Psychotropes_conso_et_pratiques.pdf
49. Assurance Maladie. Chiffres et Reperes 2007 [Internet]. 2007 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Chiffres___Reperes_2007.pdf
50. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* sept 2017;31(9):1149-65.
51. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale.* 1 févr 2018;44(1):67-74.
52. Pitchot W, Scantamburlo G, Constant E, Floris M, Huysse S. Nouveaux développements dans le traitement de la dépression. :6.
53. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale.* 1 déc 2016;42(6):553-61.
54. Dubol M. Étude en neuro-imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques. Université Paris Sud; 2017.
55. Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, et al. Cerebrospinal fluid D-serine concentrations in major depressive disorder negatively correlate with depression severity. *J Affect Disord.* janv 2018;226:155-62.
56. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics.* 2013;13(3):189-95.
57. Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig.* déc 2010;7(4):231-5.
58. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* 1 août 2007;101(1):239-44.
59. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after

- 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* 1 janv 2009;43(3):247-54.
60. Snyder AZ, Bauer AQ. Mapping Structure-Function Relationships in the Brain. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* juin 2019;4(6):510-21.
 61. Guo W, Liu F, Yu M, Zhang J, Zhang Z, Liu J, et al. Functional and anatomical brain deficits in drug-naïve major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 oct 2014;54:1-6.
 62. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, Reiser M, Möller H-J, Frodl T. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN.* janv 2011;36(1):15-22.
 63. Comprendre le cerveau et son fonctionnement [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>
 64. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci.* 30 avr 1996;93(9):3908-13.
 65. Han K-M, De Berardis D, Fornaro M, Kim Y-K. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 avr 2019;91:20-7.
 66. Lai C-H. The neural markers of MRI to differentiate depression and panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 avr 2019;91:72-8.
 67. Vital Durant LJ. DOROSZ 2015. In: *Guide pratique des médicaments.* 34^e éd. Maloine; 2015.
 68. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* avr 2018;391(10128):1357-66.
 69. NATHALIE BELIN ET ALEXANDRA BLANC. La dépression -. *Le Moniteur des Pharmacies -Revue* [Internet]. 4 oct 2018 [cité 3 juill 2020];(3241). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3241/la-depression>
 70. Netgen. Le syndrome sérotoninergique médicamenteux: un risque à ne pas négliger! [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2296/20501>

71. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey J-M, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *Rev Médecine Interne*. févr 2019;40(2):98-104.
72. e Gueut D. Interactions médicamenteuses: mécanismes et analyses de cas. 2019. 203 p. (Le Moniteur des pharmaciens).
73. Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors: Part V of a series. *J Am Dent Assoc*. 1 mai 1999;130(5):701-9.
74. EFFEXOR® et EFFEXOR® LP (venlafaxine) : confirmation de la contre-indication chez les patients de moins de 18 ans - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 19 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/EFFEXOR-R-et-EFFEXOR-R-LP-venlafaxine-confirmation-de-la-contre-indication-chez-les-patients-de-moins-de-18-ans>
75. Souaiby L, Gauthier C, Poirier M-F, Olié J-P, Gaillard R, Krebs M-O. Antidépresseurs : aspects thérapeutiques. *Datatraitesps37-75752* [Internet]. 8 sept 2016 [cité 16 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1078999>
76. Coldefy M. Les disparités territoriales d'offre et d'organisation des soins en psychiatrie en France: d'une vision segmentée à une approche systémique. 2014.
77. ROBILIARD D. Rapport d'information sur la santé mentale et l'avenir de la psychiatrie. Assemblée nationale; 2013. 133 p.
78. Netgen. Le sevrage aux antidépresseurs «sérotoninergiques». *Rev Médicale Suisse* [Internet]. [cité 2 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2372/550>
79. Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs. *L'Encéphale*. 1 sept 2018;44(4):379-86.
80. Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E, Anseau M. syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. *Rev Med Liege*. :4.
81. Sladana P. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. *Haute Aut Santé*. 2017;45.
83. Michael P. Hengartner,. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding -. mars 2020;
84. Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomised, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual patient-level data meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 1 mars 2017;4(3):230-7.

85. Lusignan E. Comment reconnaître un syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs? *Médecin Qué.* 2003;38(3).
86. Zabegalov KN, Kolesnikova TO, Khatsko SL, Volgin AD, Yakovlev OA, Amstislavskaya TG, et al. Understanding antidepressant discontinuation syndrome (ADS) through preclinical experimental models. *Eur J Pharmacol.* 15 juin 2018;829:129-40.
87. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2004;19(5):271–280.
88. Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms—Telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord.* oct 2006;95(1-3):129-33.
89. Spitznogle B, Gerfin F. Pruritus associated with abrupt mirtazapine discontinuation: Single case report. *Ment Health Clin.* nov 2019;9(6):401-3.
90. Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms—Telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord.* 1 oct 2006;95(1):129-33.
91. Amsterdam JD, Williams D, Michelson D, Adler LA, Dunner DL, Nierenberg AA, et al. Tachyphylaxis after Repeated Antidepressant Drug Exposure in Patients with Recurrent Major Depressive Disorder. *Neuropsychobiology.* 2009;59(4):227-33.
92. Heinz A, Daedelow LS, Wackerhagen C, Chiara GD. Addiction theory matters—Why there is no dependence on caffeine or antidepressant medication. *Addict Biol.* 2020;25(2):e12735.
93. Michael P. Hengartner,. *Frontiers | Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm | Psychiatry.* *Front Psychiatry* [Internet]. 7 déc 2017 [cité 19 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00275/full>
94. Paykel ES. Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* déc 2008;10(4):431-7.
95. Maund E, Stuart B, Moore M, Dowrick C, Geraghty AWA, Dawson S, et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review. *Ann Fam Med.* 1 janv 2019;17(1):52-60.
96. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness Risk Following Rapid Versus Gradual Discontinuation of Antidepressants. *Am J Psychiatry.* 1 août 2010;167(8):934-41.

97. Pintor L, Gastó C, Navarro V, Torres X, Fañanas L. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord.* 1 févr 2003;73(3):237-44.
98. Akechi T, Mantani A, Kurata K, Hirota S, Shimodera S, Yamada M, et al. Predicting relapse in major depression after successful initial pharmacological treatment. *J Affect Disord.* 1 mai 2019;250:108-13.
99. Prévention du suicide chez les étudiants : Lille à la pointe [Internet]. What's Up Doc. 2019 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/prevention-du-suicide-chez-les-etudiants-lille-la-pointe>
100. Michel Walter; Cécile Omnès. Formation sentinelle prévention du suicide lille. *Santé En Action.* déc 2019;
101. Notredame C-E, Pauwels N, Vaiva G, Danel T, Walter M. Peut-on faire du journaliste un acteur de la prévention du suicide ? *L'Encéphale.* 1 oct 2016;42(5):448-52.
102. Dumesnil H, Cortaredona S, Cavillon M, Mikol F, Aubry C, Sebbah R, et al. Prise en charge de la dépression en médecine générale de ville [Internet]. *John Libbey Eurotext;* 2014 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2014-5-page-341.htm>
103. LEMAHIEU V. Accès et caractéristiques des soins psychiatriques ambulatoires chez les étudiants post-bac des Hauts-de-France. [Lille]: Lille; 2019.
104. ANEPF. Dossier enquête bien être [Internet]. France: ANEPF; 2020 févr [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1Q13moTM3f98haAb8OQJLEWY4TzhtV3ty/view?usp=sharing&fbclid=IwAR2BXtQw-Ret2F0TJLIb0Xg2hl0ADUsjRiQfrxYdzQIXPCjSEMHF9pQeQ54&usp=embed_facebook
105. Ghesquière L. Le Burn Out en pharmacie d'officine. Etude statistique dans la Région des Hauts-de-France. [Internet]. [Lille]: Lille 2; 2017 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/2023f982-88b6-4b27-bd03-fecfdd6b991f>
106. Eveleigh R, Speckens A, van Weel C, Oude Voshaar R, Lucassen P. Patients' attitudes to discontinuing not-indicated long-term antidepressant use: barriers and facilitators. *Ther Adv Psychopharmacol.* 1 janv 2019;9:2045125319872344.
107. Verbeek-Heida PM, Mathot EF. Better safe than sorry — why patients prefer to stop using selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants but are afraid to do so: results of a qualitative study. *Chronic Illn.* 1 juin 2006;2(2):133-42.

108. Tomita T, Kudo S, Sugawara N, Fujii A, Tsuruga K, Sato Y, et al. Timing of psychoeducation for patients with depression who were treated with antidepressants: when should patients receive psychoeducation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:505-10.
109. Brogan K, Siefert A. Successful Discontinuation of Chronic Polypsychotropic Regimen and Resolution of Withdrawal Syndrome Through Nutrition and Lifestyle Interventions: A Case Report. *Adv Mind Body Med*. Summer 2019;33(3):22-30.
110. Kooij MJ, Heerdink ER, van Dijk L, van Geffen ECG, Belitser SV, Bouvy ML. Effects of Telephone Counseling Intervention by Pharmacists (TelCIP) on Medication Adherence; Results of a Cluster Randomized Trial. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [cité 17 juin 2020];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00269/full>
111. Scala D, Menditto E, Caruso G, Monetti VM, Orlando V, Guerriero F, et al. Are you more concerned about or relieved by medicines? An explorative randomized study of the impact of telephone counseling by pharmacists on patients' beliefs regarding medicines and blood pressure control. *Patient Educ Couns*. 1 avr 2018;101(4):679-86.
112. Chong WW, Aslani P, Chen TF. Adherence to antidepressant medications: an evaluation of community pharmacists' counseling practices. *Patient Prefer Adherence*. 21 août 2013;7:813-25.
113. Foppe van Mil JW. Le pharmacien d'officine et la pathologie psychiatrique, une revue. *Pharm Hosp*. 1 juin 2010;45(2):79-84.
114. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice- Focus on patient care- WHO. *Handb* – 2006 Ed. :97.
115. Liekens S, Vandael E, Roter D, Larson S, Smits T, Laekeman G, et al. Impact of training on pharmacists' counseling of patients starting antidepressant therapy. *Patient Educ Couns*. janv 2014;94(1):110-5.
116. Community Pharmacists' Attitudes Toward and Professional Interactions With Users of Psychiatric Medication | Psychiatric Services [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.55.12.1434>
117. Liekens S, Vandael E, Roter D, Larson S, Smits T, Laekeman G, et al. Impact of training on pharmacists' counseling of patients starting antidepressant therapy. *Patient Educ Couns*. 1 janv 2014;94(1):110-5.
118. Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, et al. Impact of a Collaborative Care Model on Depression in a Primary Care Setting: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2003;23(9):1175-85.

119. Brown C, Battista DR, Sereika SM, Bruehlman RD, Dunbar-Jacob J, Thase ME. How can you improve antidepressant adherence? *J Fam Pract.* mai 2007;56(5):356-63.
120. Morokuma I, Shimodera S, Fujita H, Hashizume H, Kamimura N, Kawamura A, et al. Psychoeducation for major depressive disorders: A randomised controlled trial. *Psychiatry Res.* 30 nov 2013;210(1):134-9.
121. Desplanques M, Paumier C, Pilliez A, Pollet C. Intérêt d'un entretien patient dans le cadre de la conciliation médicamenteuse à la sortie en santé mentale. sept 2018;1.
122. Petitjean F, Hodé Y, Tramier V. Psychoéducation dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatr.* 1 janv 2014;37-291-A20.
123. Leherle A, Kowal C, Toulemon Z, Dalle-pecal M, Pelissolo A, Leboyer M, et al. La conciliation médicamenteuse est-elle réalisable et pertinente en Psychiatrie ? : Retour d'expérience sur la mise en place de la conciliation à l'admission. *Ann Pharm Fr.* 1 mai 2020;78(3):252-63.
124. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Convention nationale [Internet]. mai 6, 2012. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/convention-nationale>
125. LOI HPST n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
126. Ministère des affaires sociales et de la santé. Avenants à la Convention Nationale du 6 mai 2012 [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
127. Arnoux L-A. Conception d'ateliers pédagogiques transversaux d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) sur le thème du médicament: d'une déclinaison pour différentes pathologies à la création d'un module de formation des étudiants de Pharmacie à la pratique des entretiens pharmaceutiques et de l'ETP.
128. Detournay B. Coût direct des AVK en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 1 févr 2016;8(2):174-9.
129. Entretiens Pharmaceutiques AVK Guide Accompagnement [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_AVK_GuideAccompagnement.pdf
130. Entretiens Pharmaceutiques asthme Guide Accompagnement [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_GuideAccompagnement.pdf

131. Le bilan partagé de médication va dans le sens d'une plus grande coordination des soins [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/le-bilan-partage-de-medication-va-dans-le-sens-dune-plus-grande-coordination-des-soins>
132. Jean-Baptiste R. Éducation thérapeutique et suivi des effets indésirables : les pharmaciens peuvent le faire ! [Internet]. 2019 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://lecancer.fr/actus-scientifiques/pharma/education-therapeutique-suivi-effets-indesirables-pharmaciens-peuvent-faire/>
133. Paumier C, Di Paolo J, Pilliez A, Pollet C. Conciliation des traitements médicamenteux dans un établissement de santé mentale : évaluation d'une nouvelle organisation. Eur Psychiatry. nov 2015;30(S2):S153-S153.
134. Morvan L. Un accompagnement sur mesure. Actual Pharm. 1 févr 2018;57(573):35-8.
135. Cespharm Brochure - Vaccination grippe à l'officine -. 2019.
136. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2019 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
137. Sergent S. CPTS. Indépendance professionnelle; 2020 févr 13; Faculté de pharmacie de Lille.
138. Ministère des solidarités et de la santé. Dossier de Presse: Ma Santé 2022 [Internet]. 2018 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ma_sante_2022_pages_vdef_.pdf
139. Le service sanitaire des étudiants en santé [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/le-service-sanitaire-des-etudiants-en-sante>
140. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, et al. Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. mai 2011;198(5):385-90.
141. OPS/OMS - Depression brochures [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=depression-brochures-9041&Itemid=270&lang=fr
142. WHO EMRO | Matériels de la campagne | World Health Day 2017 | Journée mondiale de la Santé [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/world-health-days/world-health-day-2017/campaign-material.html>

143. Depression-There-is-a-way-through-it Brochure [Internet]. New Zealand Guidelines; 2006 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.mentalhealth.org.nz/assets/A-Z/Downloads/Depression-There-is-a-way-through-it.pdf>
144. MINISTRY OF HEALTH SINGAPORE. MOH | Patient Education Brochure: Depression. 2004.
145. La Fondation FondaMental. Dépression résistante. Fondation FondaMental. 2016.
146. La dépression CAMH [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-depression>
147. Brochure dépression Servier.
148. comprendre-et-vaincre-la-dépression. Sciences & Avenir [Internet]. févr 2008 [cité 25 juin 2020];(47). Disponible sur: <http://www.centredeladepression.org/wp-content/uploads/2014/06/comprendre-et-vaincre-la-d%C3%A9pression.pdf>
149. Accompagner | Dépression-infos [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.depression-infos.fr/accompagner>
150. Volken M. La dépression peut tous nous toucher. 2010.
151. Mercy Mental Clinic. Dépression Brochure.
152. Panamerica. Living with someone with depression.
153. Marie B. Optimisation du conseil pharmaceutique pour des patients souffrant de pathologies psychiatriques. [Bourgoin-Jallieu]; 2017.
154. France L. La dépression, mieux la comprendre pour mieux la vaincre. :28.
155. EPSM Armentières. Réseau PIC : Psychiatrie Information Communication [Internet]. 2018 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info>
156. Brochure Psycom_Prescrire_Medicament_antidepresseur_VF.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: https://www.atoute.org/psycom/Brochure%20Psycom_Prescrire_Medicament_antidepresseur_VF.pdf
157. Brochure dépression Lundbeck [Internet]. 2018 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://depression.ch/content/5-informationsquellen/2-downloads/brintellix_patientenbroschuere_deprimiert-und-mehr_f.pdf

158. Brochure 10 pistes pour prendre soin de sa santé mentale [Internet]. 2020 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur:
https://assets.ctfassets.net/fclxf7o732gj/2Pxp2tdp2EuECaKgCQkcC2/f7673d0a05e52e9bc52f9a47383f39d6/10_Schritte_fuer_psych_Gesundheit-F.pdf
159. Mylan. Brochure depression Mylan. 2015.
160. info-depression.fr - Les médicaments antidépresseurs [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.info-depression.fr/spip.php?article33>
161. Ameli.fr. Traitement des troubles dépressifs [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/traitement>
162. Wentink C, Huijbers MJ, Lucassen P, Kramers C, Akkermans R, Adang E, et al. Discontinuation of antidepressant medication in primary care supported by monitoring plus mindfulness-based cognitive therapy versus monitoring alone: design and protocol of a cluster randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* déc 2019;20(1):105.
163. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2002;4(1):7-20.
164. Laurent E, Vandel P. La l'humeur normale à la dépression en psychologie cognitive, neurosciences et psychiatrie. *De Boeck Supérieur*; 2016. 324 p.
165. Current Understandings of Major Depression – Biopsychosocial Model [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.mentalhelp.net/depression/biopsychosocial-model/>
166. An JH, Jang EH, Kim AY, Fava M, Mischoulon D, Papakostas GI, et al. Ratio of plasma BDNF to leptin levels are associated with treatment response in major depressive disorder but not in panic disorder: A 12-week follow-up study. *J Affect Disord.* 1 déc 2019;259:349-54.
167. admin. Que vous apporte le congrès ESMO ? La réponse d'un jeune pharmacien hospitalier spécialisé en cancérologie [Internet]. SFSPPO. 2019 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://sfspo.org/que-vous-apporte-le-congres-esmo-la-reponse-dun-jeune-pharmacien-hospitalier-specialise-en-cancerologie/>
168. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 -Téléconsultation et télésoin [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168867/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-du-covid-19-teleconsultation-et-telesoin

Annexes

Annexe 1 : Vidéos OMS

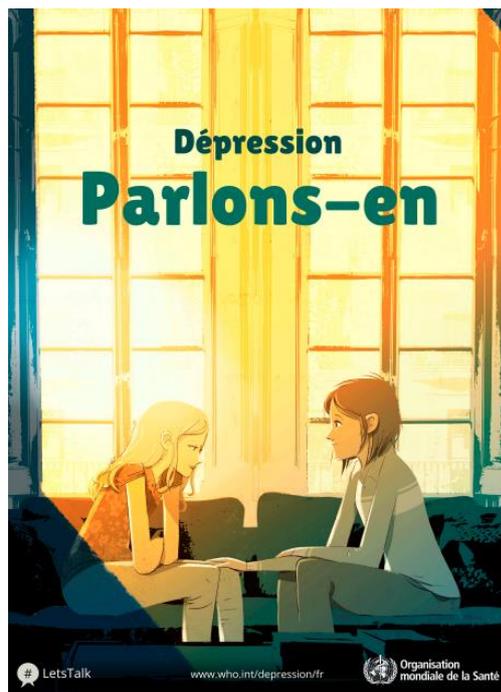
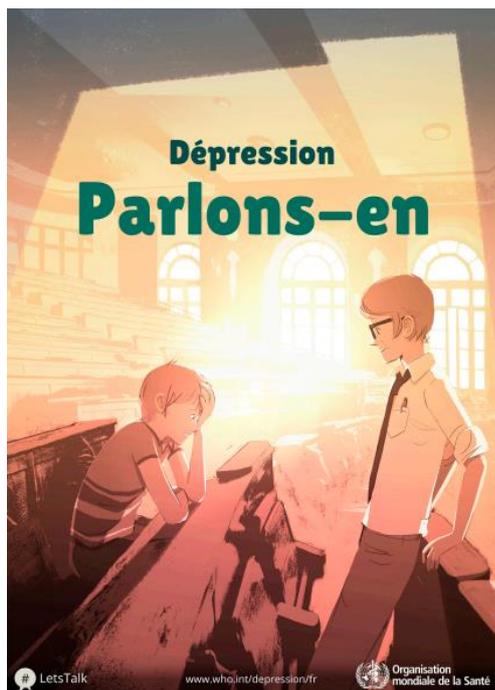


Vidéo1: I had a black dog - OMS Campagne Octobre 2012



Vidéo 2: Dépression Parlons-en, OMS Campagne Avril 2017

Annexe 2 : Brochures OMS



Qu'est-ce que la dépression ?

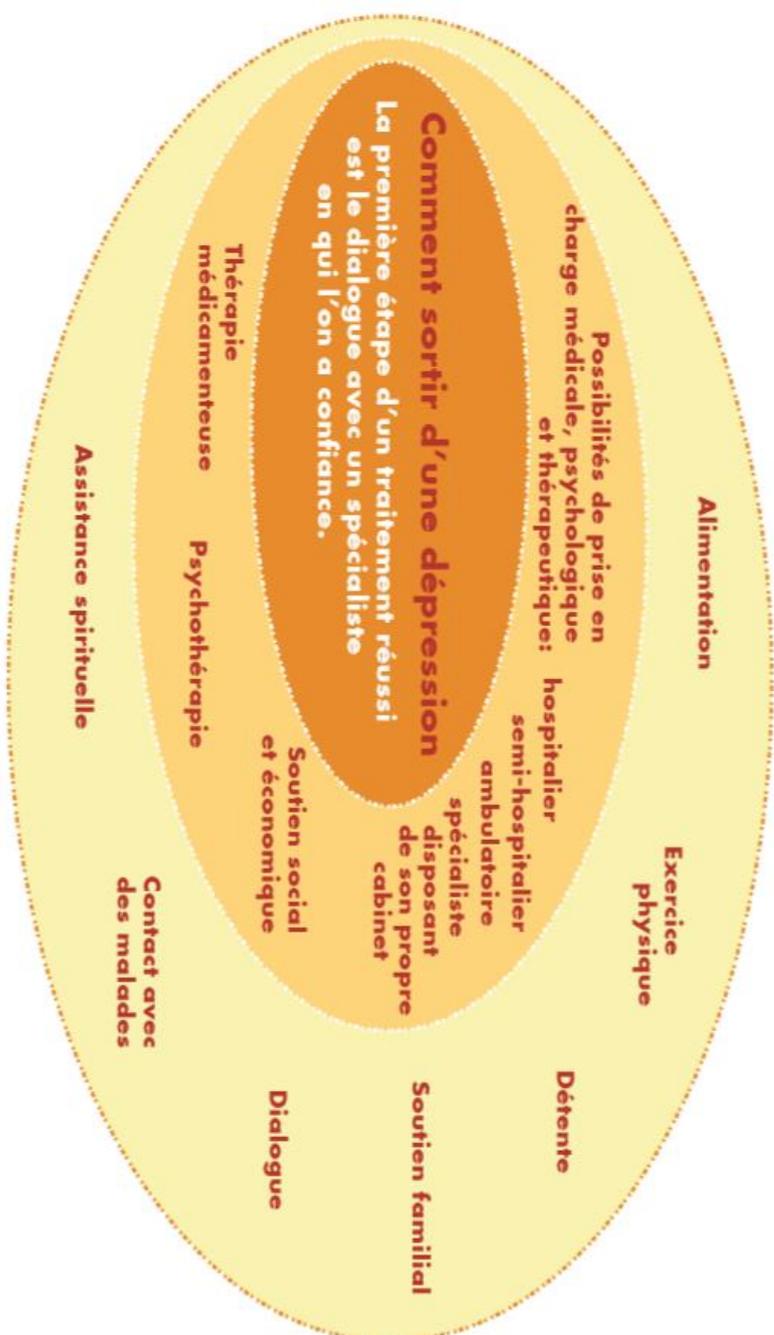
- La dépression est une maladie qui se caractérise par une tristesse persistante, une perte d'intérêt pour les activités qui, normalement, procurent du plaisir et une incapacité à accomplir les tâches quotidiennes. On parle de dépression si ces symptômes sont présents pendant deux semaines au moins.
- En outre, la dépression se manifeste aussi, généralement, par les symptômes suivants : perte d'énergie, modification de l'appétit, insomnie ou hypersomnie, anxiété, difficultés de concentration, difficultés à prendre des décisions, agitation, sentiments d'inutilité, de culpabilité ou de désespoir, pensées autour de l'automutilation ou du suicide.
- La dépression peut toucher n'importe qui.
- La dépression n'est pas un signe de faiblesse.
- Il est possible de traiter la dépression à l'aide de thérapies par la parole et/ou de médicaments antidépresseurs.

N'OUBLIEZ PAS :
il est possible de
traiter la dépression.
Si vous pensez être
déprimé, demandez
de l'aide.

Si vous pensez être déprimé :

- Parlez-en à quelqu'un de confiance. La plupart des gens se sentent mieux après avoir parlé à quelqu'un de proche.
- Demandez de l'aide à un professionnel, de préférence un agent de santé que vous connaissez ou votre médecin traitant.
- N'oubliez pas qu'avec une aide adéquate, vous pouvez aller mieux.
- Continuez à faire les activités qui vous plaisaient quand vous alliez bien.
- Restez en contact avec votre famille et vos amis.
- Faites régulièrement de l'exercice, ne serait-ce que de courtes promenades.
- Prenez vos repas et dormez à des heures régulières.
- Acceptez le fait que vous êtes peut-être déprimé et revoyez vos attentes à la baisse. Vous ne pourrez peut-être pas réussir autant de choses que d'habitude.
- Évitez de boire de l'alcool ou limitez votre consommation et évitez de consommer des drogues illicites afin de ne pas aggraver la dépression.
- Si vous avez des idées suicidaires, demandez immédiatement de l'aide.

Comment sortir d'une dépression



Des traitements
efficaces dans
70 %
des cas



1 personne sur **5**



A SOUFFERT OU SOUFFRIRA
D'UNE **DÉPRESSION**
AU COURS DE SA VIE

UN FACTEUR DE
risque de suicide
IMPORTANT :

5 à 20 %

DES PATIENTS SE SUICIDENT

Annexe 5 : Brochure Guidelines New Zealand (extracts)

What are the possible signs of depression?

The key signs of depression are:

- feeling down, depressed or hopeless, or
- having little interest or pleasure in doing things on most days over the past month.

Other possible signs include:

- irritability
- loss of energy
- tiredness
- sleep problems
- changes in appetite
- low self-esteem
- problems with concentration
- reduced sex drive
- feelings of emptiness or loneliness.

Often people with depression also experience constant worry (anxiety). This can cause physical symptoms like pain, a pounding heart or stomach cramps. In some people these physical symptoms are their main concern. Some people may feel so bad that they wish they were dead.

Depression can make the smallest task seem like climbing a mountain – however, there is a way through it.

2

WHAT CAUSES DEPRESSION?

Different things seem to trigger depression in different people. Sometimes it happens for no clear reason.

Some things that increase the risk of depression are:

- a past experience of depression
 - a family history of depression
 - loss or stress, including unemployment, loneliness, lifestyle changes or relationship problems
 - feeling at odds with your environment (eg, your work, home or other surroundings)
 - psychological or physical trauma in the past
 - physical illness or long-term health problems
 - some medicines, check this with your doctor.
- Too much alcohol, recreational or party drugs can make depression worse.

Some women are more likely to experience depression after childbirth, especially if they have any of the risk factors listed above.

Good experiences such as a close bond with a partner, friend, family or whānau may help to prevent depression.

3

WHAT CAN I DO IF I THINK I HAVE DEPRESSION?

If you think you may be depressed, ask for help – the sooner the better.

You do not need to deal with this on your own.

You could:

- tell someone you trust how you are feeling. This could be someone in your family or whānau, your partner, a friend or a spiritual leader
- talk to your doctor or other health care professional and take part as much as you can in choosing your treatment
- if you have thoughts of harming yourself – talk to someone you trust who can stay with you until you feel safer or call a crisis phone line (see back cover)
- contact a support group. See the 'Personal Help Services' section in the front pages of your phone book or ask your local Citizen's Advice Bureau
- learn about depression to help you make sense of how you feel (see back cover).

If you tell someone and they don't understand, tell someone else.

4

It may also be helpful to build up your general health with daily physical activity and a healthy diet. Some ways to help yourself (self-help techniques) are described on the next pages. It can be very hard to make changes when you are depressed so ask friends and family to support you.

Don't think you have to 'harden up' or turn to alcohol, recreational or party drugs – these things don't help.



5

HOW IS DEPRESSION TREATED?

There are a range of treatments that can help.

These include:

- self-help techniques
- psychological therapies (also known as talking therapies)
- antidepressant drugs.

Whatever you choose to do, remember that health professionals are skilled in treating depression and can support and help you through it. The main thing is to find a treatment that helps and for you to give it enough time to work properly. So keep in touch with your health practitioner, especially if the treatment you are using does not seem to be helping.



6

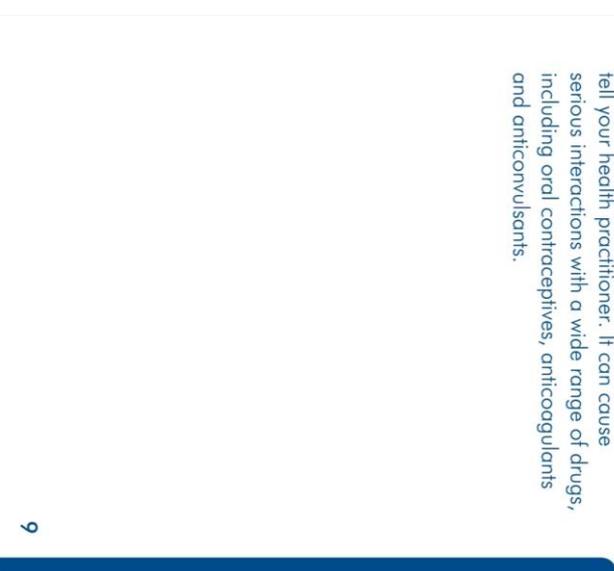
Dealing with overuse of alcohol or other recreational drugs

- Too much alcohol, recreational or party drugs can make depression worse.
- Ask your friends, family and/or doctor to help you plan how to cut down or give up.
- Your doctor can recommend an alcohol and drug counselling service to help you.

Complementary and alternative medicine

There are various complementary and alternative medicines that people use for depression. Some examples are massage, acupuncture and food supplements.

St John's wort is a herbal therapy that some people use. If you plan to take St John's wort, tell your health practitioner. It can cause serious interactions with a wide range of drugs, including oral contraceptives, anticoagulants and anticonvulsants.



9

Psychological and drug therapies

For mild depression, self-help and psychological therapies are helpful. Psychological therapies include counselling and other specific therapies that target depression. Antidepressant drug therapies also help in some cases.

For moderate depression, psychological therapies and antidepressant drugs both work equally well.

For severe depression, antidepressant drugs, either alone or with a psychological therapy, are more likely to be recommended.

Examples of psychological therapies that target depression are problem-solving therapy, cognitive behavioural therapy (CBT) and interpersonal psychotherapy (IPT). These therapies should be given only by therapists who are trained and skilled in their use. Ask your health practitioner for more information.

If you are prescribed an antidepressant drug, your doctor will explain:

- what symptoms the drug should help with
- how long it will take to work
- how long you will need to take it
- possible side effects.

Ask for this information in writing.

Most treatments take time to start working. Ask your health practitioner what to expect.

10

HOW CAN I HELP SOMEONE ELSE WITH DEPRESSION?

It can be very hard to see a loved one struggle with depression. You may feel hurt, isolated, ashamed and stressed out.

Family, whānau, partners and close friends of people with depression have found the following strategies helpful.

- Learn about depression, how it is treated and what you can do to help recovery.
- See yourself as part of the support team.
- Try not to see the person as being difficult. Understand the symptoms for what they are.
- Help the person to recognise stress and find ways of coping. This may include helping to solve problems that worry them.
- Encourage the person to be more active, but without pushing or criticising them, as this may make things worse.
- Help and encourage them to lead a healthy life, to exercise and have fun.
- Spend time with them.
- Don't be embarrassed to praise them.
- Encourage them to keep up with their treatment and to avoid excess alcohol and drug use.
- Take any thoughts of suicide seriously – it's okay to talk about it. Don't leave someone alone if they feel unsafe. Contact a health care provider or a crisis phone line (see back cover).

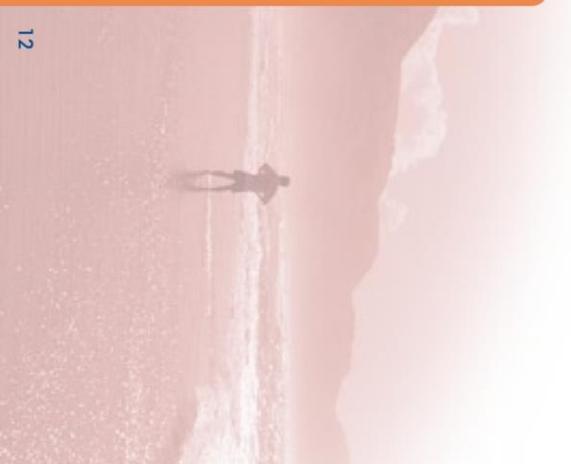
Adapted from: Mental Health Foundation booklet: Depression. Available at www.mentalhealth.org.nz

11

If you are caring for someone with severe depression it is important to find ways of getting time-out for yourself and to feel okay about this. Caring for a family or whānau member with depression can be very hard and it is important to keep yourself well.

Think about contacting a support network for carers (eg, Carers New Zealand www.carers.co.nz).

12



1. Le stress déclenche la dépression

Un événement stressant 1 provoque une réaction en chaîne qui débute dans le cerveau 2 et aboutit à la production de cortisol par les glandes surrénales 3. Le cortisol active alors en retour deux zones du cerveau 4 : le cortex cérébral pour qu'il réagisse au stimulus stressant (fuite, attaque, immobilisation...) et l'hippocampe, qui va apaiser la réaction. Si le stress est trop fort ou trop prolongé, l'hippocampe saturé de cortisol ne peut plus assurer la régulation. Le cortisol envahit le cerveau, l'agresse jusqu'à modifier le fonctionnement neuronal. La dépression s'installe.

2. Les zones altérées

L'hippocampe régule le stress, aide à la mémorisation et abrite la neurogenèse, ce qui permettrait l'apprentissage. Chez le sujet déprimé, il s'atrophie. Le malade a du mal à contrôler son stress, mémoriser, apprendre de nouveaux comportements.

L'amygdale est impliquée dans les émotions plutôt négatives (peur, agressivité...). Chez le déprimé, elle est suractivée, même au repos. Il devient hyperactif, hypersensible.

Le cortex cingulaire antérieur est la courroie de transmission entre les structures limbiques (amygdale et hippocampe) et le cortex préfrontal. Chez le déprimé, il n'assure plus son rôle de médiateur. Le malade ne parvient plus à réguler ses émotions.

Le cortex préfrontal (CPF) est le siège des décisions et de l'action. Chez le déprimé, il fonctionne au ralenti et diminue de volume, surtout dans l'hémisphère gauche impliqué dans les sentiments positifs (chez les droitiers). D'où une incapacité à prendre des décisions, à « positiver ».

Des neurones au ralenti

En temps normal, un neurone A communique avec son voisin B en larguant entre eux, dans la synapse, des neuromédiateurs de type monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine). Ils se fixent sur les récepteurs de B et déclenchent un influx nerveux. Puis sont recapturés par A. Dans un cerveau déprimé, A produit moins de monoamines, B a moins de récepteurs. L'influx nerveux diminue entre les structures limbiques et le cortex.

Fonctionnement normal

Dépression

Annexe 7 : Fiche médicament réseau PIC (exemple escitalopram)



ESCITALOPRAM (SEROPLEX®) FAMILLE ANTIDEPRESSEURS

QUEL BÉNÉFICE ATTENDRE DE CE MÉDICAMENT ?



Il est prescrit pour soulager la tristesse, l'absence de motivation, les troubles du sommeil, qui accompagnent souvent la dépression et pour aider à retrouver un mieux-être.

Il est aussi utilisé pour soulager la tension nerveuse ou d'autres manifestations d'anxiété comme la phobie sociale, les attaques de panique, l'anxiété généralisée et l'état de stress post traumatique.

Ce médicament est aussi efficace dans le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC), une maladie qui pousse le patient à reproduire certains actes ou certaines pensées de façon répétitive et gênante.

Le médicament occupe une place importante dans votre démarche de soins, car il permet de diminuer progressivement les symptômes liés à la maladie et vous aider à renforcer vos relations et vos activités. Mais le médicament à lui seul n'est pas totalement suffisant pour votre rétablissement. Il est très souvent nécessaire d'être soutenu par un accompagnement psychothérapique et de poursuivre des activités de votre choix (loisir, lecture, activités culturelles, etc.).

COMMENT PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?



Il doit être pris en respectant la posologie prescrite sur votre ordonnance.

Les comprimés ou les gouttes doivent être avalés pendant ou en dehors des repas avec un grand verre, en position assise ou debout.

La solution buvable peut être mélangée à de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme. Retournez le flacon complètement à l'envers et compter le nombre de gouttes. Si aucune goutte ne sort, tapez légèrement sur le flacon pour démarrer l'écoulement. Une goutte est égale à 1 mg d'escitalopram.

En cas d'oubli d'une prise : Si vous avez oublié votre prise unique du matin, vous pouvez la prendre dans la journée. Si vous avez oublié votre prise unique du soir, sautez la prise, et attendre la prise prévue du lendemain.

Ne doublez jamais les doses pour compenser l'oubli d'une prise.

QUELS EFFETS INDESIRABLES PEUVENT APPARAÎTRE ?



Ces effets indésirables peuvent ne jamais apparaître et sont différents d'une personne à l'autre. Dans leur grande majorité, ils ne sont pas graves. Certains régressent, dès les premières semaines du traitement. Il faut les connaître pour pouvoir les identifier ou les éviter et, dans tous les cas, parlez-en à votre médecin qui recherchera une solution pour les atténuer, voire les faire disparaître.

Effets	Que dois-je faire ?
Somnolence, baisse de vigilance, insomnie	Évitez de conduire ou d'utiliser des machines qui pourraient s'avérer dangereuses. Soyez prudent dans les situations qui nécessitent de l'attention. Parlez-en à votre médecin qui pourra éventuellement réévaluer les doses et leur répartition dans la journée.
Céphalées (maux de tête)	Reposez-vous. Évitez les substances pouvant favoriser vos maux de tête (excitants, café, chocolat...) Ces symptômes diminuent avec le temps, s'ils persistent, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Effets	Que dois-je faire ?
Nausées, vomissements	Prenez de préférence votre médicament au milieu d'un repas. Ces symptômes diminuent avec le temps, s'ils persistent, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.
Troubles sexuels : diminution du désir, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation...	Parlez-en aux soignants et/ou à votre médecin.
Transpiration excessive	Respecter une bonne hygiène corporelle

Cette fiche fait mention des effets indésirables les plus souvent rencontrés par les patients ; d'autres effets plus rares peuvent parfois apparaître ; parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

QUE SURVEILLER PENDANT LE TRAITEMENT ?



Les signes d'alerte : Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'une confusion, associée à d'une reprise de l'anxiété, des mouvements incontrôlés et de la rigidité musculaire.

QUELLES PRECAUTIONS A OBSERVER ?



Hygiène de vie : Faites une activité physique dans la journée, ou au moins un peu de marche ou bien participez à des activités telles que la relaxation, le yoga, la sophrologie ou toute autre activité pouvant vous aider à vous relaxer. Evitez certaines situations : manque de sommeil, consommation d'excitants (café, thé, cola, drogue).

L'alcool : La prise d'alcool est contre indiquée, car elle peut entraîner une somnolence excessive, augmenter les effets indésirables, le mal-être et l'anxiété.

Les drogues : La consommation de ces produits peut favoriser une réapparition des troubles liés à votre maladie, de plus elle s'oppose à la réussite de votre traitement.

Les médicaments : Ce médicament présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien car des interactions avec votre traitement habituel peuvent apparaître.

La conduite de véhicules et l'utilisation de machines : Soyez très prudent : Ne conduisez pas sans l'avis d'un professionnel de santé.

Projet de grossesse : Si vous envisagez une grossesse, parlez-en avec votre médecin. Lui seul sera à même d'évaluer la poursuite du traitement.

LA REGULARITE DU TRAITEMENT



La poursuite du traitement est indispensable pour obtenir une stabilité psychique. En revanche, une interruption brutale du traitement vous expose à un mal-être dans les jours qui suivent (rebond d'anxiété, tristesse, d'insomnie,) et, à plus long terme, à une rechute.

La prise régulière du traitement conditionne son efficacité qui apparaît après quelques semaines. Vous pouvez préparer un semainier pour ne pas oublier de prendre votre traitement. Le traitement se prend souvent plus de 6 mois.

L'arrêt du traitement doit toujours être décidé en accord avec votre médecin prescripteur. Il doit être progressif sur plusieurs semaines.

Cette fiche d'information a été réalisée par les professionnels de santé du **Réseau P.I.C.** (Psychiatrie - Information - Communication). Toutefois, cette fiche est un support d'information non exhaustif qui doit vous permettre d'en parler plus largement avec votre médecin ou pharmacien. Vous pouvez également consulter la fiche plus détaillée sur le site reseau-pic.info.

© Copyright-réseau PIC - 2018

Annexe 8 : Brochure Mercy Health System - Janesville

Myths

Mental illness is not:

- Hopeless
- Something to fear
- Untreatable
- Something you have to justify to others
- A personal deficit
- Weakness
- Failure
- Something to be ashamed about
- Something you have to go through alone
- Something to leave untreated
- Something that discriminates against age, race, social status, religion or sex

What is depression?

Most of us have endured depression-like feelings at some time. A major life event like divorce, a sudden trauma like being in a car accident, or a serious illness like cancer, can bring about a loss of energy and concentration, feelings of hopelessness and sadness, or changes in eating or sleeping habits. Symptoms can vary from one person to the next but if you've been feeling down for more than two weeks and this "black cloud" is interfering with your daily life, you may be clinically depressed.

A depressive disorder isn't the same as a passing blue mood, and isn't a sign of personal weakness. It cannot be willed away and it isn't a state of mind. Depression signals chemical changes in the brain. Without treatment, symptoms can last for weeks or years.

Depression is quite common. Approximately 16 percent of Americans will have it during their lifetime. It affects men and women of all ages, from children to elderly adults.

We're here to help

Mercy Options

- Behavioral Health Clinic-Janesville
903 Mineral Point Ave.
Janesville, WI 53548
- Outpatient Mental Health
(608) 756-5555
- (800) 341-1450
- Outpatient Addictions
(608) 756-5555
- Addictions Day Treatment
(608) 756-6545
- WINIS
(608) 756-6530

- Mercy Hospital and Trauma Center
1000 Mineral Point Ave.
Janesville, WI 53548
- Inpatient Psychiatric and
Detoxification Unit
(608) 756-6508

Mercy Options Behavioral Health Services



With all our heart. With all our mind.®

#624827_103



With all our heart. With all our mind.®

Causes

Causes are as different as the individuals who suffer from depression. There is usually no one cause, but often a combination of factors.

Family history – Depression can run in families for generations.

Trauma and stress – The breakup of a relationship, death of a loved one or financial problems can bring on depression. But even seemingly positive life changes like starting a new job or getting married can be followed by depression.

Pessimistic personality – People with low self-esteem, a negative outlook or who are easily overwhelmed by stress are at higher risk for depression. However, these traits may be caused by low-level depression (dysthymia).

Physical conditions – Serious medical conditions like cancer, heart disease or AIDS often bring on stress and physical weakness that can lead to depression. Depression can also be a side effect of medication. Recent research shows that physical changes in the body can be accompanied by mental changes as well.

Other disorders – Depression is often accompanied by anxiety disorders, eating disorders, schizophrenia and substance abuse.

Types of mood disorders

Major depression – This has a combination of symptoms that can hinder your ability to work, eat, sleep, have fun or study. Major depression, while disabling, may occur only once, or more commonly, several times in a lifetime.

Major depression has at least five or more of the following symptoms in a two-week period:

- Depressed mood most of the day, nearly every day
- Little interest, or no pleasure at all, in all or almost all activities
- Significant weight loss or gain
- Increase or decrease in appetite
- Sleep disturbances
- Restlessness or agitation
- Fatigue or loss of energy
- Feelings of worthlessness
- Excessive or inappropriate guilt
- Difficulty thinking, concentrating or making decisions
- Thoughts of death or suicide

Postpartum depression – Symptoms similar to those of a major depression can appear from a few weeks to almost a year after giving birth, and can interfere with a mother's ability to bond with her baby. Postpartum depression must be addressed immediately. Unlike postpartum depression, the "baby blues" tend to occur within days of birth and resolve spontaneously.

Bipolar disorder – Also known as manic depression, bipolar disorder is characterized by sometimes-dramatic mood changes, from highs (mania) to lows (depression). Merck Options publishes a separate informational brochure on bipolar disorder.

Dysthymia – Symptoms mimic those of major depression but are much less severe. This long-term, chronic depression doesn't disable but keeps one from truly enjoying life. People with dysthymia often experience an occasional major depression.

General symptoms

If you experience any of these symptoms nearly every day for more than two weeks, you may have depression:

- Constant feelings of downheartedness, sadness or emptiness
- Cry easily
- Little interest or pleasure in daily activities and hobbies
- Everything feels like an effort
- No pleasure or joy in anything
- Loss of energy or tiredness for no reason
- Feelings of guilt or worthlessness
- Indecisiveness and trouble concentrating or remembering
- Restless and easily annoyed or irritated
- Persistent negative and/or disturbing thoughts
- Changes in appetite, with significant weight loss or gain

- Changes in sleeping patterns, from insomnia to oversleeping
- Loss of interest in sex
- Persistent physical symptoms that don't respond to treatment; for example, headaches, digestive disorders or chronic pain
- Feelings of isolation
- Thoughts of suicide or death

Steps to help yourself

Do your best to remain active – Choose an activity you enjoy and make it part of your regular routine.

Avoid being alone too much – Seek out family and friends you can talk to and who will listen.

Do not set difficult goals or take on added responsibility – Break larger tasks into smaller ones that you can accomplish.

Avoid making major life decisions – Try taking it one day at a time.

Go easy on yourself – Don't expect too much, too fast. Treat yourself with kindness and respect.

Follow your doctor's orders – Take your medication as prescribed, eat right and keep your appointments.

Annexe 9 : Questionnaire thèse Mme Biquet

 <p>Hôpital Edouard Hémol, Hospices Civils de Lyon</p>	Que savez-vous des médicaments utilisés en psychiatrie ?	Numéro du questionnaire : <input type="checkbox"/> Etudiant <input type="checkbox"/> Interne <input type="checkbox"/> Pharmacien
Questionnaire élaboré par Marie BRIGUET (étudiante en pharmacie)		
Validé par Céline MOCH (pharmacien)		

1^o) Quels sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les médicaments utilisés en psychiatrie ?

- Troubles digestifs / prise de poids
- Surdité reversible à l'arrêt
- Insomnie / somnolence
- Rhabdomyolyse
- Hypotension

2^o) Quel est le délai d'action d'un antidresseur ?

- L'action est immédiate
- 3 jours
- 2 semaines
- 2 mois

3^o) Qu'appelle-t-on l'effet rebond concernant un traitement antidresseur ou antipsychotique ?

- L'amplification de la dépression ou de la psychose à l'arrêt brutal du traitement
- L'addition des effets indésirables du traitement à l'ajout d'un médicament
- Le fait que l'efficacité du traitement ne soit pas linéaire dans le temps

4^o) Quels sont les neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, l'anxiété et la psychose ?

- Sérotonine
- Histamine
- Acétylcholine
- Adrénaline
- Noradrénaline
- Dopamine
- Glutamine
- GABA

5^o) Quels sont les classes de médicaments qui sont indiquées dans le traitement de la dépression ?

- Les imipraminiques
- Les ISRS
- Les benzodiazépines
- Les IRSNa
- Les IMAO sélectifs ou non
- Les phénothiazines
- Les autres antidresseurs (miansérine, mirtazapine, tianeptine)
- Les antiépileptiques

6^o) Comment caractérise-t-on le syndrome de sevrage lors d'un traitement antidresseur ?

- Troubles du rythme cardiaque
- Anxiété, irritabilité
- Syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, vomissement, diarrhée, frissons)
- Amnésie
- Cauchemars et insomnie récente
- Diminution de la libido
- Hypertension artérielle
- Nausées, sensations vertigineuses

7^o) A propos du syndrome sérotoninergique :

- Il peut être causé par les ISRS
- Il se caractérise par : tachycardie, tremblements, sudation, hypertonie musculaire, état de choc...
- Ses symptômes sont : myosis, hypothermie, hypotonie musculaire, diarrhées, hypotension...
- Il est en cause lors d'un traitement par IMAO
- Il est en cause dans les traitements par benzodiazépines.

LA DÉPRESSION

Et l'antidépresseur ?

- Un traitement antidépresseur est indiqué lorsque le diagnostic de dépression est établi selon un entretien clinique et une appréciation de l'intensité des symptômes (modérée à sévère).
- L'antidépresseur que vous prenez n'a pas d'action immédiate sur votre maladie, l'amélioration prend plusieurs semaines...

Il faut savoir que :

- L'amélioration des premiers symptômes dépressifs survient en général après 2 à 4 semaines ;
 - la disparition complète ou quasi-complète des symptômes peut prendre plus de temps ;
 - un traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant une durée allant de 4 à 9 mois minimum.
- C'est pour cela que votre médecin va attendre entre 4 et 6 semaines avant de juger de l'efficacité du traitement qu'il vous a prescrit et si cela s'avère nécessaire de l'utilité de le modifier. Ne vous inquiétez pas et ne vous découragez pas si votre traitement ne vous semble pas efficace tout de suite...

24

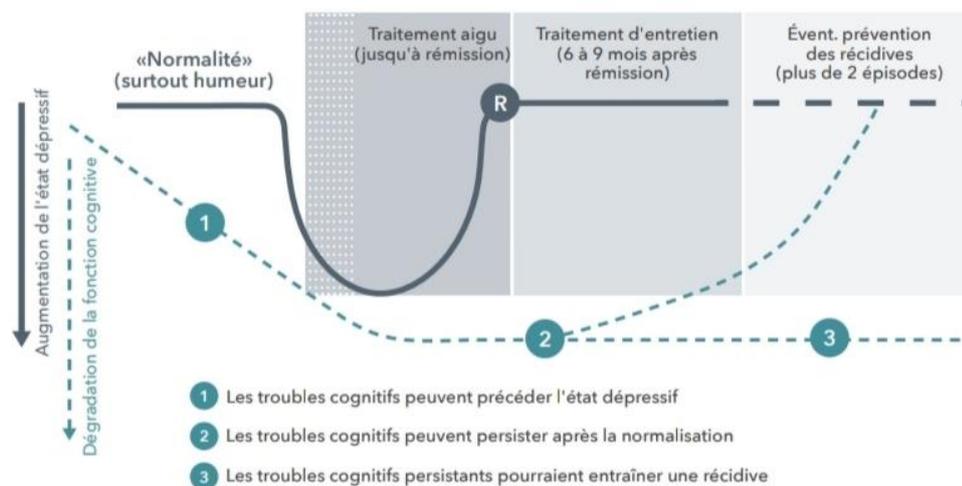
seur ?

- N'arrêtez surtout pas votre traitement, même si l'efficacité tarde à venir ou si vous vous sentez mieux !
- Pour garantir son succès, il est très important de respecter la posologie et la durée de traitement conseillées par votre médecin, car une dépression traitée pendant une trop courte durée expose à un risque de rechute.
- Les effets indésirables surviennent en général en début de traitement, ils sont souvent de faible intensité et transitoires. Ceux les plus fréquemment rencontrés sont l'insomnie, la somnolence et les troubles digestifs. N'hésitez pas à parler de ces effets à votre médecin ou à votre pharmacien.
- De même au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'arrêter un antidépresseur de façon progressive en suivant les indications du médecin, afin de prévenir la survenue de certains symptômes liés à l'arrêt du traitement. Ils surviennent dans les jours suivant l'arrêt, durent en moyenne une semaine mais peuvent parfois se prolonger. L'apparition de ces symptômes ne signifie pas que l'on est dépendant aux antidépresseurs.

Un traitement bien conduit est le plus court chemin vers la guérison. Il vous permettra de retrouver une vie sociale, familiale et professionnelle normale.

25

Traitement de la dépression.



Troubles cognitifs dans l'épisode dépressif (adapté d'après Kupfer, D 1991 et Hammar, A 2009)

Objectifs du traitement:

- atténuer les symptômes de la dépression.
- empêcher toute tentative de suicide.
- retrouver les capacités sur le plan professionnel et social.
- restaurer l'équilibre psychique.
- réduire la probabilité de rechute.

Les maladies dépressives sont traitées le plus souvent en soins ambulatoires. Le déroulement du traitement se découpe en trois parties: la phase aiguë laisse la place au traitement d'entretien et, le cas échéant, à la prévention (de la rechute). Le traitement médicamenteux et psychothérapeutique ainsi que des mesures de soutien (telles que la privation de sommeil, la luminothérapie et l'activité physique) peuvent être utilisés pour venir à bout

de la dépression. Les groupes d'entraide et de proches permettent en outre l'échange d'expériences et constituent également un soutien.

La prise de médicaments antidépresseurs doit être étroitement surveillée, surtout au début, pour en observer les effets souhaitables et indésirables et permettre un ajustement en temps utile. Le traitement dure en règle générale au moins six mois et doit être poursuivi même après la disparition des symptômes pour éviter les rechutes.

Une psychothérapie peut être prescrite seule ou en association avec des antidépresseurs. Des études ont montré que les psychothérapies structurées courtes sont efficaces dans la phase aiguë et peuvent prévenir une rechute durant la phase d'entretien. En pratique, les patients doivent souvent attendre longtemps avant de bénéficier des psychothérapies proposées.

Même si l'humeur s'est déjà stabilisée, les symptômes cognitifs résiduels ne sont pas rares. Ceux-ci doivent faire l'objet d'une attention particulière, car ils augmentent le risque de rechute. Le traitement d'entretien dépend du traitement aigu. La dose à laquelle le patient a répondu durant le traitement aigu est habituellement maintenue. À la fin du traitement médicamenteux, la dose est progressivement réduite, généralement sur une période de quatre semaines, pour éviter un retour soudain des symptômes dépressifs.

Il n'est pas nécessaire de poursuivre durablement le traitement chez tous les patients. Après 2 épisodes dépressifs ou plus, un traitement de deux ans est recommandé pour éviter les rechutes.

(d'après les directives allemandes «Deutscher S3-Leitlinie»/«NVL Unipolare Depression 2017»)



«Toutes les dépressions finissent par passer. Cette phrase était devenue la plus importante pour moi. Après des mois de souffrance, je n'arrivais parfois plus à croire que je m'en sortirais un jour.»

(Citation d'une personne touchée par la dépression sur:
www.deutsche-depressionshilfe.de/stiftung/elfriede.php)

10 pistes pour prendre soin de sa santé mentale

s'accepter comme on est

rester actif

découvrir de nouvelles choses

participer

pratiquer des activités créatives

se détendre

demander de l'aide

rester en contact avec les proches

en parler

se faire confiance

Französisch – français – francese



Santé Prison Suisse
Santé Carcérale Suisse
Salute Carceraria Svizzera
Gefängnisgesundheit Schweiz

www.sante.prison.ch

Annexe 13 : Brochure Laboratoire Lundbeck bis

Dépression

A l'intention des personnes souffrant de la dépression et de leurs proches

Reconnaître

Reconnaître les symptômes...

Recommandations à la famille et aux proches

La dépression touche une personne sur cinq au cours de sa vie. Elle peut survenir à tout âge et chez tout le monde – parent, enfant, partenaire ou collègue -. Pour bien l'accompagner, voici quelques recommandations.

- Offrez compréhension et soutien à la personne atteinte de dépression, accompagnez-la, soyez à l'écoute, tout en évitant les conseils.
- Aidez à organiser les rendez-vous avec le médecin et offrez votre soutien dans la prise des médicaments.
- Demandez à participer à un entretien de couple (ou de famille) avec le psychothérapeute, intéressez-vous à la thérapie.
- Ne vous laissez pas décourager, ne perdez pas patience si l'amélioration n'arrive pas aussi rapidement que vous le souhaitez.
- Au sein du couple, la dépression occasionne souvent des tensions. Il est alors important que les deux conjoints *unissent* leurs efforts et trouvent des moyens pour lutter *ensemble* contre la maladie.
- Il est souhaitable de ne pas effectuer de changements importants tant que l'état dépressif est encore fortement présent (déménagements, voyages, démission d'emploi...).
- Malgré les difficultés, tâchez de rester vous-même en bonne santé, restez actifs, menez une vie équilibrée et maintenez le contact avec vos ami-e-s.

■ Chez la personne qui souffre de dépression, toute forme d'activité est à recommander. Il est important de maintenir un rythme régulier tout en évitant de s'épuiser. Ces activités doivent toucher autant la sphère **physique** (sortir se promener, faire du sport, prendre un bain chaud), **psychologique** (se distraire ou se faire plaisir, lire, regarder un DVD) et **sociale** (voir des amis, faire un pique-nique, suivre un cours). N'oubliez pas que le corps, l'esprit et la vie sociale sont liés.



- **Recommandation :**
Mal compris ou appliqués, les conseils contenus dans cette brochure pourraient avoir des effets négatifs. Nous vous recommandons de l'utiliser uniquement en collaboration avec votre médecin, psychiatre ou psychothérapeute.



Réseau fribourgeois de santé mentale
Freiburger Netzwerk für psychische Gesundheit

© 03/2007 Tous droits réservés. Reproduction interdite. 2^e édition 08/2010.

Cette brochure est disponible en français et en allemand. Contact et commande : +41 (0) 26 305 78 00.



Agir

Des moyens pour sortir de la dépression...



Consultez un médecin



Parlez-en à une personne proche



Acceptez une aide professionnelle



Prenez les médicaments prescrits



Communiquez pour chasser les idées noires



Acceptez que ça va prendre du temps pour aller mieux



Recherchez le contact, ne restez pas isolé-e



Fixez-vous des objectifs simples



Structurez vos journées



Recherchez le plaisir



Faites de l'exercice physique



Reprenez progressivement une occupation ou votre travail

Prévenir

Contribuez à votre bien-être, améliorez votre sommeil...



Alimentation saine et équilibrée



Recherchez l'exposition à la lumière



Ne vous automédiquez pas



Exercices physiques réguliers



Adoptez un rythme de sommeil régulier



Si vous ne dormez pas : levez-vous un moment (p. ex. lire)



Relaxation, exercices de respiration



Aérez votre chambre



N'allez au lit que lorsque vous avez sommeil



Lait chaud, tisane (tilleul, valériane...)



Le sommeil d'avant minuit est le plus réparateur



Évitez les somnifères sur une longue période



Évitez de manger juste avant d'aller au lit



Pas de stimulants: alcool, café, thé, cola, tabac



Évitez les « sorties » tardives



Pas de sieste prolongée

Des moyens pour sortir de la dépression...



■ **Acceptez une aide professionnelle.** Recourir à une aide professionnelle (offerte par un médecin, un psychiatre ou un psychothérapeute reconnu), c'est faire preuve d'engagement et de responsabilité. Un suivi thérapeutique ou une psychothérapie vous oriente vers un meilleur fonctionnement, tout en vous permettant de trouver de nouvelles stratégies, de nouveaux outils pour évoluer. D'autres professionnels (infirmiers, assistants sociaux, etc.) peuvent aussi vous aider.



■ **Prise d'un antidépresseur.** Les antidépresseurs agissent au niveau du cerveau en améliorant la neurotransmission. L'amélioration de l'humeur et des autres symptômes survient progressivement après 1 à 4 semaines. L'efficacité du traitement dépend de sa prise régulière. Si des effets secondaires surviennent, p. ex. nausées, sécheresse de la bouche ou dysfonctionnements d'ordre sexuel, parlez-en à votre médecin. Malgré certaines croyances, l'antidépresseur n'entraîne pas de dépendance. Après disparition des symptômes, le traitement sera poursuivi au minimum 6 mois afin de consolider votre état.



■ **Acceptez que ça va prendre du temps pour aller mieux.** Un épisode dépressif dure de quelques semaines à plusieurs mois. Malgré les bonnes intentions de l'entourage, les conseils du genre « bouge-toi, fais un effort, ça ira... » sont peu efficaces. Sortir de la dépression n'est pas une question de volonté, mais de moyens et de temps : la patience est donc requise.



■ **Recherchez le plaisir.** Vous n'éprouvez plus de plaisir pour ce qui vous intéressait avant ? C'est tout à fait « normal », ça fait partie de l'état dépressif. L'important, c'est de renouer peu à peu avec les activités que vous aimiez faire auparavant et le plaisir reviendra progressivement.



■ **Gérez l'anxiété et l'angoisse.** La méditation et la relaxation sont excellentes pour diminuer l'anxiété. Une technique de respiration très efficace en cas d'angoisse est la suivante : inspirez lentement en gonflant d'abord le ventre, puis le thorax. Retenez votre souffle et comptez jusqu'à trois. Expirez lentement, en relâchant tous vos muscles. Attendez quelques secondes et répétez 3 à 4 fois l'exercice.



■ **Communiquez pour chasser les idées noires.** Les ruminations et les idées suicidaires sont à prendre au sérieux. Si des idées suicidaires se présentent, parlez-en immédiatement à un médecin ou à une personne de confiance.



■ **Soyez actifs durant la journée.** Pour certaines personnes dépressives, le lit devient un refuge, au risque d'inverser le cycle de sommeil. De plus, vous l'avez sans doute déjà remarqué, faire une sieste pendant la journée peut entraîner un état de lassitude, de manque d'énergie. Il est donc fortement recommandé d'être actif la journée (sans exagération) afin de favoriser un sommeil réparateur. Demandez par exemple le soutien de vos proches pour entreprendre des activités communes.



■ **Fixez-vous des objectifs simples.** Se fixer des objectifs, c'est l'art d'avancer. Les meilleurs objectifs sont clairs (je vais commencer à faire de la marche), réalistes (1/2 h par jour) et doivent comporter une échéance (je commence ce soir). Ne vous mettez pas en échec ! Avoir trop d'objectifs rend leur réalisation difficiles...



■ **Recherchez le contact, ne restez pas seul-e.** Se retrouver avec soi-même quelque temps peut aider à faire le point sur sa vie, mais l'être humain a fondamentalement besoin de relations sociales. « S'aérer » l'esprit avec des ami-e-s a une forte valeur thérapeutique.



■ **Prévenez la rechute.** Le risque de rechute est important. Pour la prévenir, votre meilleur atout sera de bien reconnaître les symptômes de la dépression et de réagir rapidement en faisant part à votre médecin de tout changement significatif de votre état.

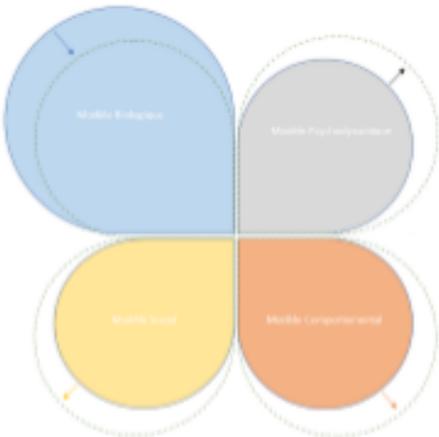
Annexe 14 : Proposition frame d'accompagnement des pharmaciens

Entretien pharmaceutique : accompagnement arrêt des antidépresseurs (Pharmacien)

Séance 1	
Partie 1 : Recueil des informations sur le patient	
Nom et Prénom :	Nom du prescripteur :
Age :	<input type="checkbox"/> Le patient autorise de contacter le prescripteur en cas de besoin.
Métier :	
Projet personnel :	
Historique du patient	
Antidépresseur :	Traitement commencé le :
Est-ce le premier antidépresseur qui lui a été prescrit ?	
Si non, citer les autres :	
Suivi psychothérapie ? Si oui dans un établissement psychiatrique ou en libéral ?	
Nom de l'établissement :	
Autres thérapies essayées :	
Le/La patient(e) :	
<input type="checkbox"/> voudrait l'arrêt de l'antidépresseur rapidement	
<input type="checkbox"/> Craint l'arrêt de l'antidépresseur	
Risque complications	
<input type="checkbox"/> Le patient présente des idées suicidaires, une humeur triste	
<input type="checkbox"/> Le patient présente des idées de grandeurs, optimisme démesuré, fuite des idées, agitation, ...	
Partie 2 : Connaissances sur la maladie	
Quel est son diagnostic ?	
Le/La patient(e) sait expliquer sa maladie ?	
A son avis, quel est l'intérêt d'un antidépresseur ?	
A son avis, quel est l'intérêt d'un arrêt progressif ?	
Lui arrive-t-il/elle d'oublier son traitement ? A quelle fréquence ?	
Partie 2bis : Expliquer la maladie	
<p>Les 4 parties représentent chacune un modèle : biologique, psychodynamique, comportemental et social. Modèle biologique : antidépresseurs Modèle psychodynamique : psychothérapie Modèle comportemental : nouvelles habitudes, une nouvelle hygiène de vie, ou suivre une thérapie de type TOC Modèle social : nouvelles activités /contacts sociaux (annexe patient à donner)</p>	
<p>Le patient n'a aucune obligation de participer à ces 4 modèles. Il s'agit d'un outil, le patient choisi ce qu'il aimerait prendre en charge. Il peut y réfléchir chez lui seul, ou avec un autre professionnel de santé.</p>	
Partie 3 : importance de l'arrêt progressif	
Risque de rechutes :	
<ul style="list-style-type: none"> - 50% ont plusieurs épisodes dépressifs. - Risque maximum 6-8mois après rémission des symptômes. - Complications 	
Signes de syndrome de sevrage :	
<ul style="list-style-type: none"> - Peuvent durer jusqu'à 3 semaines - anxiété, fatigue, cauchemars, insomnie, vertiges, nausées, troubles sensoriels et céphalées, et un syndrome pseudo-grippal (myalgies, rhinorrhée, frissons, maux de tête, vomissements, diarrhées, ...) 	

Entretien pharmaceutique : accompagnement arrêt des antidépresseurs (patient)

Prochain rendez-vous :/...../.....

Partie 2: Expliquer la maladie	
 <p>Le diagramme est divisé en quatre quadrants par des lignes qui se croisent au centre. Les quadrants sont : <ul style="list-style-type: none"> En haut à gauche : un cercle bleu avec l'inscription 'Modèle Biologique'. En haut à droite : un cercle gris avec l'inscription 'Modèle Psychodynamique'. En bas à gauche : un cercle jaune avec l'inscription 'Modèle Social'. En bas à droite : un cercle orange avec l'inscription 'Modèle Comportemental'. Des flèches pointent vers l'extérieur de chaque cercle. </p>	<p>Les 4 parties représentent chacune un modèle : biologique, psychodynamique, comportemental et social.</p> <p>Modèle biologique : antidépresseurs</p> <p>Modèle psychodynamique : psychothérapie</p> <p>Modèle comportemental : nouvelles habitudes, une nouvelle hygiène de vie, ou suivre une thérapie de type TCC</p> <p>Modèle social : nouvelles activités /contacts sociaux</p>
Modèle Biologique	Modèle Psychodynamique
<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt progressif des antidépresseurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Psychothérapie
Modèle Social	Modèle comportemental
<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser les interactions sociales 	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre de nouvelles habitudes

Ce document serait à conserver par le patient, et s'il le souhaite, le compléter avec son thérapeute, et son entourage.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : AYED

Prénom : Eiya

Titre de la thèse : Arrêt d'un traitement antidépresseur au long cours chez l'adulte : vers l'élaboration d'outils pour un entretien pharmaceutique en officine

Mots-clés : Arrêt antidépresseurs, syndrome d'arrêt, entretiens pharmaceutiques

Résumé : La dépression touche une personne sur cinq. Elle est la première cause d'invalidité et son incidence augmente chaque année pour les femmes, étudiants et chômeurs. L'environnement est un facteur de risque majeur au développement de la dépression. L'une des théories qui fonde le mécanisme de la dépression est la théorie biochimique correspondant à un déficit de monoamines. A partir de ces découvertes, les antidépresseurs ont été élaborés pour combler ce déficit. Cependant, leur arrêt brutal peut s'accompagner de complications tels qu'un syndrome d'arrêt, et une rechute de l'épisode dépressif. Certains patients préfèrent continuer leur antidépresseur de façon chronique, plutôt que d'envisager son arrêt. La stigmatisation des soins psychiatriques et de la psychothérapie participent à la difficulté de suivre les recommandations. Le rôle du pharmacien est alors de prévenir ces complications en informant son patient de la durée de traitement et des modalités d'arrêt dans l'information générale donnée au patient sur la dépression et sur le traitement. Il devra centrer son discours sur les attentes et appréhensions du patient face au traitement, pour permettre une adhérence du patient aux stratégies thérapeutiques. Une collaboration avec les professionnels de santé de proximité sera nécessaire pour uniformiser le discours donné au patient, d'encourager la psychothérapie et permettre au pharmacien d'orienter son patient vers les bons interlocuteurs. Une revue des outils sur la dépression et les antidépresseurs a été effectuée. De nombreux documents sur la dépression, principalement dans le cadre de campagnes de prévention de la dépression ont été trouvés. Les antidépresseurs sont souvent abordés également. Au vu du faible nombre de documents portant sur les modalités d'arrêt des antidépresseurs, l'ébauche d'une trame pour un entretien pharmaceutique sur l'arrêt des antidépresseurs, menée par le pharmacien en officine, sera proposée.

Membres du jury :

Président du jury : Pr DINE Thierry Professeur des Universités -Praticien Hospitalier.

Directeur de thèse : Dr BELARBI Karim, Maître de Conférence Universitaire, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme PINCON Claire, Maître de Conférence Universitaire de la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Dr ALEXANDRE Clémentine, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Mairie Ronchin

Dr LEMAHIEU Vincent, Psychiatre, assistant hospitalo-universitaire à l'Hôpital Fontan 2 CHRU de Lille