

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 30 juin 2021
Par Mme FROMONT Louise

**Le bon usage des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la
Sérotonine chez le sujet atteint de dépression à l'officine**

Membres du jury :

Président : Pr GRESSIER Bernard, Professeur en pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Dr CUVELIER Elodie, Assistante Hospitalo-Universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr FRIMAT Bruno, Maître de Conférences Associé, Praticien chef du Pôle Pharmacie GHT de l'Artois, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr HACHE Delphine, Pharmacien titulaire de la pharmacie du pont de Nieppe



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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

REMERCIEMENTS

À **Madame Cuvelier**, directrice de thèse, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour vos nombreux conseils, votre disponibilité et votre implication dans l'encadrement de cette thèse.

À **Monsieur Gressier**, président du jury, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir pris de votre temps pour lire ce travail.

À **Monsieur Frimat**, merci d'avoir accepté d'être membre du jury et de l'intérêt porté à ce sujet de thèse.

À **Madame Hache**, merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

Même si tout au long du stage vous m'avez gentiment mis la pression pour l'écriture de cette thèse, c'est en partie grâce à vous si je la passe aujourd'hui. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé à me faire découvrir les différents aspects du métier, pour vos conseils professionnels et votre bonne humeur. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Merci à **Véronique, Nathalie et Delphine** pour vos conseils et tous ces bons moments.

Cette thèse sera une nouvelle occasion d'ouvrir une bouteille, une de plus !

À **mes anciens collègues de la Pharmacie du Verger**, merci pour votre professionnalisme, vos conseils et votre patience.

À **mes parents et à mon frère**, pour votre soutien durant toutes ces années d'études. Merci de m'avoir accompagné, soutenu et d'avoir cru en moi. Mais surtout, merci de m'avoir supporté dans tous les moments de doute et de colère.

À **Paulo**, pour tes attentions au quotidien, ton soutien, ta patience et ton aide. Merci de toujours croire en moi et en l'avenir.

À **mes ami(e)s** qui, de près ou de loin, m'ont accompagné tout au long de ces études. Merci !

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence annuelle de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge.....	30
Figure 2 : Évolution de la prévalence annuelle de l'épisode dépressif caractérisé selon a/ le niveau de diplôme, b/ la situation professionnelle et c/ le revenu par unité de consommation chez les 18-75 ans	31
Figure 3 : Schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression	37
Figure 4 : Hypothèse monoaminergique dans la dépression.....	39
Figure 5 : Neurotransmission des monoamines	40
Figure 6 : Structures cérébrales impliquées dans la dépression.	43
Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	44
Figure 8 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression	48
Figure 9 : Représentation schématique de la synthèse de la sérotonine.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé	33
Tableau 2 : Résumé des principaux effets indésirables de chaque ISRS.	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adreno corticotropic hormone	MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	MAO : Monoamine Oxydase
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	MCR-P : Montage Composite Réceptif à visée projective
BDI II : Beck Depression Inventory II	NA : Noradrénaline
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor	NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
CIM 10 : Classification Internationale des Maladies	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
COMT : Catéchol-O-Méthyl transférase	PHQ 9 : Patient Health Questionnaire
CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes	PIC (réseau) : Psychiatrie Information Communication
CRH : Corticotropin-releasing hormone	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
DA : Dopamine	SMT-r : Stimulation magnétique transcrânienne répétée
DSM V : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders	SNC : Système Nerveux Central
ECG : Électrocardiogramme	SS : Syndrome sérotoninergique
EDC : Épisode Dépressif Caractérisé	TAS : Trouble affectif saisonnier
ECT : Electroconvulsivothérapie	TCC : Thérapies cognitivo-comportementales
HAS : Haute Autorité de Santé	UNAFAM : Union nationale des familles et amis de personnes maladies et/ou handicapées psychiques
HDRS : Hamilton Depression Rating Scale	VMAT : Vesicular MonoAmine Transporter
HPA : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien	5-HIAA : 5-Hydroxy-Indole-Acétique
IMAO : Inhibiteur de monoamine oxydase	5-HT : 5-HydroxyTryptamine
IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline	5-HTP : 5-Hydroxytryptophane
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine	

LISTE DES ANNEXES

Annexe n°1 : Guide de l'UNAFAM (extraits)	93
Annexe n°2 : Fiche médicament réseau PIC (exemple de la Paroxétine).....	94

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	27
II. LA DEPRESSION	29
A. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA DEPRESSION.....	29
1. <i>Prévalence</i>	29
2. <i>Facteurs de risque de dépression</i>	29
3. <i>Dépression et COVID-19</i>	31
B. DIAGNOSTIC DE LA DEPRESSION.....	32
1. <i>Outils diagnostics</i>	33
2. <i>Outils d'aide au diagnostic</i>	34
C. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC.....	35
1. <i>La dépression chronique</i>	35
2. <i>Le suicide</i>	36
D. PHYSIOPATHOLOGIE.....	36
1. <i>Facteurs génétiques et environnementaux</i>	37
2. <i>Facteurs neurobiologiques</i>	38
3. <i>Anomalies neuroendocriniennes</i>	43
4. <i>Anomalie des rythmes biologiques</i>	44
III. PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION ET PARTICULARITES DES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)....	47
A. PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION.....	47
1. <i>Prise en charge non médicamenteuse</i>	48
2. <i>Les antidépresseurs</i>	56
B. PRESENTATION DES ISRS.....	60
C. MECANISME D'ACTION DES ISRS.....	60
D. DELAI D'ACTION DES ISRS.....	62
E. EFFETS INDESIRABLES.....	63
1. <i>Troubles digestifs</i>	63
2. <i>Modification du poids</i>	64
3. <i>Troubles sexuels</i>	65
4. <i>Troubles du sommeil</i>	65
5. <i>Levée de l'inhibition suicidaire</i>	66
6. <i>Risque torsadogène spécifique de certains ISRS</i>	66
7. <i>Résumé des principaux effets indésirables</i>	67

F.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET VIGILANCE	67
1.	<i>Le syndrome sérotoninergique</i>	67
2.	<i>Majoration du risque torsadogène</i>	68
3.	<i>Interactions pharmacocinétiques</i>	68
G.	CAS PARTICULIERS	69
1.	<i>Grossesse et allaitement</i>	69
2.	<i>Population pédiatrique</i>	69
3.	<i>Patients âgés</i>	70
IV.	LE BON USAGE DES ISRS ET LA PLACE DU PHARMACIEN	71
A.	INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR	71
1.	<i>Le rôle du pharmacien</i>	72
2.	<i>Le rôle de l'entourage</i>	72
B.	L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE	73
1.	<i>Définition</i>	73
2.	<i>Facteurs de risque de non observance</i>	74
3.	<i>Conséquence du manque d'observance et impact de l'intervention pharmaceutique</i> 75	
C.	ARRET DU TRAITEMENT	76
1.	<i>Modalités d'arrêt du traitement</i>	76
2.	<i>Syndrome de sevrage</i>	77
D.	LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES	78
E.	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET PSYCHOEDUCATION	80
V.	CONCLUSION	81
VI.	BIBLIOGRAPHIE	83

I. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression se définit 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. Elle peut être de longue durée ou récurrente, et porte essentiellement atteinte à la capacité des personnes à fonctionner au travail ou à l'école, ou à gérer les situations de la vie quotidienne» [1]. On parle également d'épisode dépressif caractérisé (EDC).

Classiquement, le traitement symptomatique de la dépression repose sur la prescription d'antidépresseurs. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent les antidépresseurs de choix, utilisés en première intention. Découverts au cours des années 80, ils sont aussi actifs que les antidépresseurs plus anciens, mais sont mieux tolérés.

Dans la pratique officinale, le pharmacien est régulièrement confronté à un patient dépressif sous ISRS.

Nous allons ainsi, au cours de cette thèse, présenter l'usage des ISRS chez le sujet atteint de dépression à l'officine.

Tout d'abord, nous allons dans une première partie nous intéresser aux données épidémiologiques de la dépression, à son diagnostic, son évolution ainsi qu'à sa physiopathologie pour terminer sur la prise en charge de ce trouble psychique.

Ensuite, dans une seconde partie, les ISRS et leurs caractéristiques seront étudiés.

Enfin, dans une dernière partie, nous ferons le point sur le bon usage de cette classe d'antidépresseurs et le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient dépressif. Nous évoquerons notamment l'importance de l'observance du traitement et l'intérêt de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

II. La dépression

A. Épidémiologie de la dépression

1. Prévalence

L'OMS déclare, en 2017, que « la dépression est la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde ». Elle toucherait plus de 300 millions de personnes [2].

De plus, la prévalence annuelle de la dépression est estimée à 6% tout pays confondu [3]. Ce qui indique que les troubles dépressifs majeurs ne sont pas une simple conséquence du mode de vie moderne dans les pays développés, ni de la pauvreté [4].

En France, selon le Baromètre Santé 2017, la prévalence annuelle de l'épisode dépressif chez les personnes âgées de 18 à 75 ans est de 9,8%, elle est donc plus importante que la moyenne mondiale [5].

Ces données mettent en évidence la fréquence importante de ce trouble dépressif : il est estimé que près d'une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie [4].

2. Facteurs de risque de dépression

En France et dans le monde, la prévalence de la dépression ne cesse d'augmenter. Toute personne peut être concernée par ce trouble. Cependant, certains facteurs de risque sont associés à un risque plus élevé de le développer.

a) L'âge

L'âge est le premier facteur de risque. Les jeunes adultes semblent être les plus touchés avec un pic entre 18 et 44 ans. La prévalence diminue ensuite de façon linéaire à partir de 45 ans (figure 1).

b) Le sexe

Selon l'OMS, la prévalence de la dépression au cours de la vie est de 10 à 25 % chez les femmes et de 5 à 12 % chez les hommes. Le sexe ratio est de 1/2, cela signifie que les femmes sont 2 fois plus atteintes de dépression que les hommes au cours de leur vie [6].

Les raisons de cette disparité ne sont pas clairement établies. Les différences biologiques entre les sexes, les hormones et le rôle social de la femme seraient en cause selon certains auteurs, tandis que pour d'autres, la dépression serait sous-diagnostiquée chez les hommes qui auraient tendance à nier et à éviter tout recours aux services de soins.

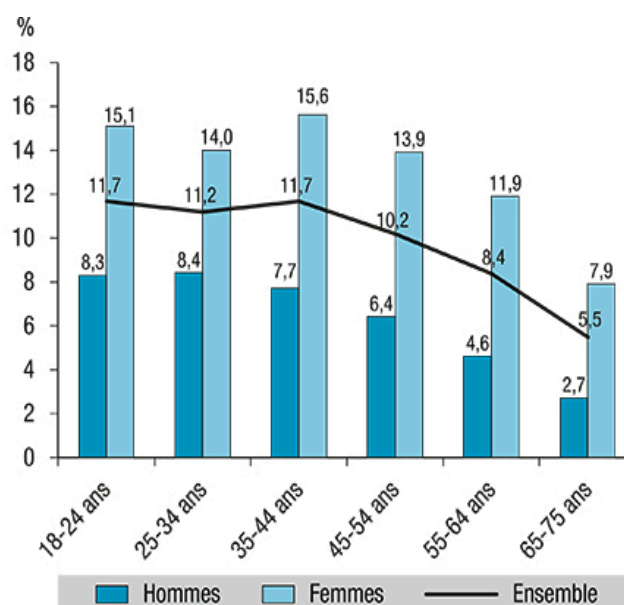
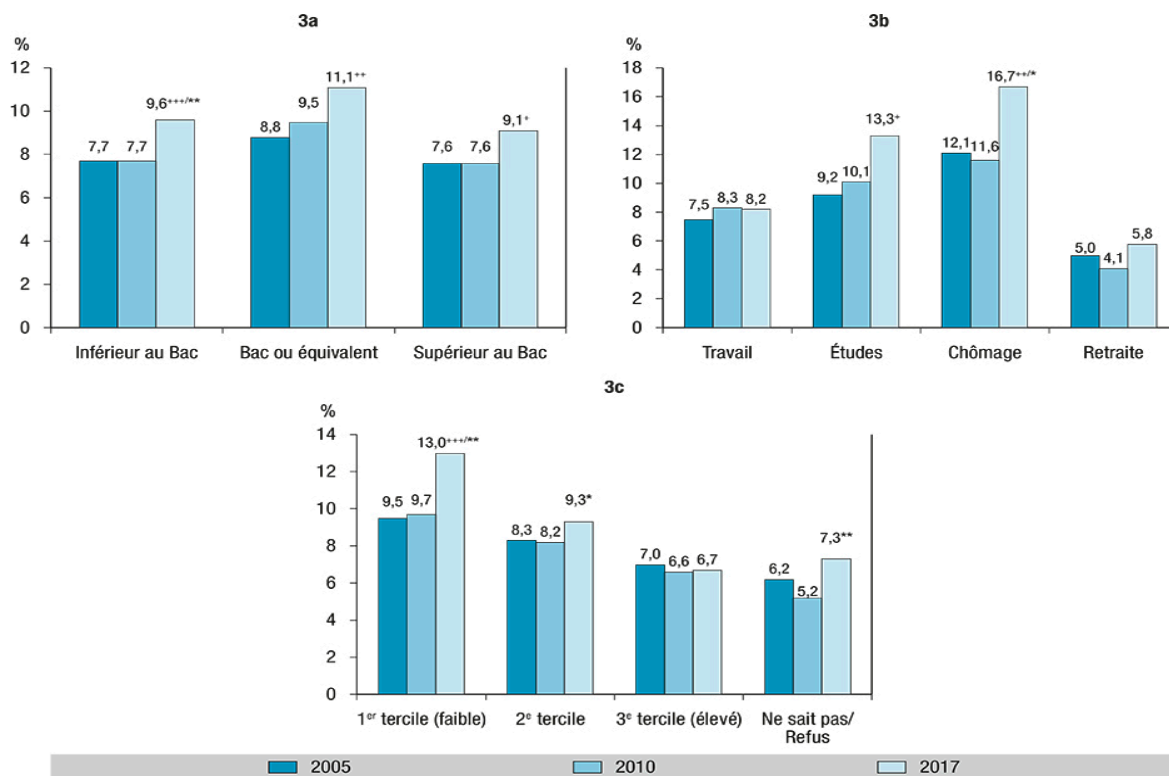


Figure 1 : Prévalence annuelle de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge. France métropolitaine, issue du BEH dépression 2017 [5].

c) La situation socio-économique

Alors que la prévalence de la dépression est restée stable entre les années 2005 et 2010 quel que soit le diplôme, la situation professionnelle et le revenu, celle-ci évolue de manière significative entre 2010 et 2017 (figure 2). En effet, en analysant chaque catégorie, on observe une augmentation significative de la prévalence de la dépression avec le temps :

- Selon le **diplôme** : quel que soit le niveau scolaire, les personnes étaient plus touchées par la dépression en 2017 par rapport à 2005 et 2010 ;
- Selon la **situation professionnelle** : l'épisode dépressif a augmenté d'environ 3 à 5% chez les étudiants et les chômeurs sur la période de 2010 à 2017 ;
- Selon le **revenu** : les personnes déclarant les plus faibles revenus étaient plus exposées en 2017 par rapport aux années précédentes.



° p<0,05 ; °° p<0,01 ; °°° p<0,001 : évolutions 2005-2010.
 * p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001 : évolutions 2005-2017.
 * p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001 : évolutions 2010-2017.
 Note : Les personnes au foyer et les autres inactifs n'ont pas pu être analysés car ces catégories n'étaient pas comparables d'une année sur l'autre.
 Sources : Baromètres santé 2005, 2010, 2017, Santé publique France.

Figure 2 : Évolution de la prévalence annuelle de l'épisode dépressif caractérisé selon a/ le niveau de diplôme, b/ la situation professionnelle et c/ le revenu par unité de consommation chez les 18-75 ans, France métropolitaine, issue du BEH 2017

Ainsi, le Baromètre santé 2017 montre que le diplôme n'engendre pas de différence concernant la prévalence de la dépression. Cependant, on constate une association entre la survenue d'une dépression et le sexe féminin, un âge inférieur à 45 ans, l'inactivité professionnelle et un faible niveau de revenus.

3. Dépression et COVID-19

L'épidémie de COVID-19, officiellement déclarée comme pandémie par l'OMS en mars 2020, a des conséquences importantes sur la santé mentale de la population mondiale. En effet, les mesures gouvernementales prises afin de freiner la propagation du virus (confinement des populations, distanciations physique et sociale, fermeture des écoles, des universités et des commerces non essentiels) ont eu des impacts psychologiques, sociaux et économiques majeurs.

Cette pandémie a provoqué une augmentation des troubles du sommeil, de l'anxiété et des épisodes dépressifs. Une étude a montré que la prévalence de la dépression dans les populations

touchées par la COVID-19 est trois fois plus élevée (15,97%) que dans la population générale (4,4%) ; de plus ces patients ont quatre fois plus de chance d'être anxieux (15,15% contre 3,6% en population générale) [7].

Depuis le 23 mars 2020, Santé publique France a lancé une enquête en population afin d'évaluer, entre autre, l'impact de cette pandémie sur la santé mentale des individus. Une augmentation continue des états dépressifs depuis le début de la pandémie est observée : le taux d'individus touchés a doublé, passant de 11% fin septembre à 23% à la fin du mois de novembre, au cours du deuxième confinement [8].

Les états anxieux (18,5% contre 13,5% en population générale) et les troubles du sommeil (plus de 60% contre 49% en population générale) ont, eux aussi, connu une augmentation importante. L'étude a également montré que les femmes, les 18-34 ans, les personnes déclarant une situation financière difficile et celles ayant des antécédents de troubles psychologiques sont plus impactés par cette crise sanitaire.

De nouveaux résultats ont été publiés concernant la vague du début d'année 2021 et montre une aggravation de troubles psychiques : 21% des Français souffrent d'état anxieux ; des problèmes de sommeil sont rapportés chez 65% d'entre eux et 9% déclarent également avoir eu des idées suicidaires au cours de l'année [9].

B. Diagnostic de la dépression

Le diagnostic est avant tout clinique. Selon la CIM-10, on parle de dépression ou d'EDC lorsqu'au moins 2 symptômes majeurs et 2 symptômes mineurs persistent pendant deux jours de suite depuis au moins deux semaines [10]. Ces symptômes sont résumés dans le tableau 1.

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur dépressive non influencée par les circonstances 2. Perte marquée d'intérêt ou de plaisir pour des activités habituellement agréables 3. Perte d'énergie ou augmentation de la fatigabilité 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi 2. Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée 3. Idées suicidaires récurrentes 4. Difficultés de concentration 5. Modification de l'activité psychomotrice (agitation ou ralentissement) 6. Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) 7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante

Tableau 1 : Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé [11].

La dépression, d'autant plus si elle est sévère, peut entraîner l'apparition d'autres signes tels que des symptômes psychotiques (hallucinations, délires, anxiété exagérée), des idées suicidaires (intentions ou tentatives) ainsi qu'une incapacité à maintenir les activités quotidiennes (s'alimenter, avoir une hygiène corporelle) [12].

1. Outils diagnostics

Actuellement, il existe deux principaux manuels de classification internationale des troubles mentaux :

- La **Classification Internationale des Maladies (CIM-10)** relative aux troubles mentaux et aux troubles du comportement, publiée par l'OMS. Elle est très utilisée pour diagnostiquer l'épisode dépressif en milieu ambulatoire et hospitalier. Il s'agit de la dixième version. Une onzième version est en cours de révision, elle devrait rentrer en application à compter du 1^{er} janvier 2022 [13].
- Le ***Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*** ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux réalisée par l'Association Américaine

de Psychiatrie. Ce système de classification est surtout utilisé à des fins de recherche. La cinquième et dernière édition a été publiée en 2013.

Lorsque le diagnostic d'EDC est posé, le niveau de sévérité doit être défini selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-V. Selon le nombre, l'intensité des symptômes et le retentissement sur les activités professionnelles et les relations sociales, il est alors possible de qualifier la sévérité en 3 niveaux : léger, modéré ou sévère [10].

- EDC « **léger** » : présence de 4 symptômes dépressifs (2 symptômes majeurs et 2 symptômes mineurs) associé à un retentissement léger sur les activités professionnelles et sociales.
- EDC « **modéré** » : présence de 2 symptômes majeurs et 3 à 4 autres symptômes mineurs. Les activités professionnelles, sociales ou les relations sont réalisées avec plus de difficultés et d'efforts.
- EDC « **sévère** » : présence de 3 symptômes dépressifs majeurs et d'au moins 4 symptômes mineurs. Ces derniers perturbent fortement les activités professionnelles, sociales et les relations de l'individu, entraînant une altération importante voire une incapacité à maintenir des relations sociales, un travail et des activités.

Certaines personnes peuvent cependant présenter certains symptômes, sans avoir la totalité des critères nécessaires pour poser le diagnostic d'EDC. Ces états sont, le plus souvent, temporaires et ne s'inscrivent donc pas dans la durée, contrairement à la dépression. On parle alors de dépression légère, encore nommée « déprime » dans le langage courant.

2. Outils d'aide au diagnostic

En plus des deux manuels, des outils d'évaluation standardisés peuvent aider le clinicien à établir un diagnostic de dépression. Ils permettent de recueillir des informations sur la présence et l'intensité des symptômes dépressifs. Ces outils sont également utilisés dans le cadre de réévaluation de traitement et de suivi de l'épisode dépressif.

Les principaux questionnaires sont le PHQ-9, le BDI-II, HDRS et MADRS.

Le **Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)** ou Questionnaire sur la Santé du Patient (QSP-9) et le **Beck Depression Inventory-II (BDI-II)** ou Inventaire de dépression de Beck sont des questionnaires d'auto-évaluation constitués d'un certain nombre d'items. Le sujet estime, entre autre, la fréquence et le degré d'intensité des symptômes au cours des deux dernières

semaines. Ces deux questionnaires sont des outils d'aide au dépistage et peuvent aider certains patients à l'appropriation du diagnostic de dépression.

Les échelles de dépression **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)** et **Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** sont utilisées pour évaluer l'évolution de l'état dépressif chez un patient présentant un diagnostic de dépression, sous traitement. Le **PHQ-9**, cité précédemment, est également utilisé. Ces derniers sont des outils d'aide à l'évaluation de la gravité et au suivi de la dépression.

Ces différents outils, reconnus et validés, doivent être utilisés pour améliorer le diagnostic et aider le clinicien à identifier et suivre l'évolution d'une dépression caractérisée. Ils ne remplacent en aucun cas l'entretien clinique.

Cependant, ils présentent quelques inconvénients. Les résultats sont dépendants de la subjectivité du médecin concernant l'évaluation des symptômes et nécessite un apprentissage ; mais également du sujet car celui-ci peut nier, minimiser ou au contraire dramatiser les symptômes.

C. Évolution et pronostic

La dépression apparaît généralement de façon graduelle, mais elle peut parfois être brutale pour certains patients. Outre le fait que l'évolution de la maladie soit épisodique, cette dernière est imprévisible et, par conséquent, la durée et le nombre d'épisodes au cours d'une vie sont variables.

Grâce au traitement, les épisodes durent environ 3 à 6 mois et la plupart des patients guérissent dans les 12 mois. Cependant, lorsque la dépression perdure plus longtemps (2 à 6 ans), la proportion des patients rétablie est moindre. En effet, 60% des patients guérissent au bout de 2 ans, 40% au bout de 4 ans et 30% lorsque l'épisode dure 6 ans, avec une anxiété associée jouant un rôle clé dans la limitation de la guérison [14]. De plus, la probabilité de récurrence augmente à chaque épisode. La prise en charge et la bonne observance du traitement sont donc très importantes dès le début afin de limiter ce risque.

1. La dépression chronique

Bien que la majorité des personnes touchées par un épisode dépressif se rétablissent en quelques mois, certains patients ne guérissent pas et la période dépressive s'étend sur plusieurs années, on parle alors de dépression chronique. Il est estimé que 60% des patients ayant eu un premier

épisode de dépression présenteront un second épisode durant leur vie, d'autant plus si les symptômes sont sévères [15].

Le passage à la chronicité serait favorisé par un nombre d'épisodes élevé, des antécédents familiaux de dépression, mais également des difficultés de vie [16]. De plus, la mise en route d'un traitement antidépresseur trop tardive, un traitement non adapté ou encore une mauvaise observance du patient peuvent être associés au risque de dépression chronique.

2. Le suicide

La dépression est l'une des premières causes de suicide [17]. Une étude concernant l'arrêt des antidépresseurs sur les risques de suicide a été réalisée en 2018. Elle a démontré que 70% des personnes qui se sont suicidées avaient interrompu leur traitement antidépresseur au cours des deux années précédant leur décès [18].

D'autres facteurs ont été mis en cause et associés au risque suicidaire comme le faible niveau de revenu, le chômage, le fait d'être inactif au sens large, ainsi que le fait d'être célibataire, divorcé ou veuf. L'un des facteurs étant le plus associé aux tentatives de suicide reste le fait d'être atteint de dépression [19].

D. Physiopathologie

La physiopathologie de la dépression n'a pas encore été entièrement élucidée. Tout comme la plupart des pathologies psychiatriques, la dépression est une maladie d'origine multifactorielle [20], générée par la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux.

De nouvelles recherches émergent et permettent de mettre en cause de nouveaux mécanismes, potentiellement responsables du développement et de la progression de la maladie. Ceux-ci impliqueraient l'altération du système monoaminergique, une réduction de la neurogénèse et de la neuroplasticité [21] ou encore des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [22].

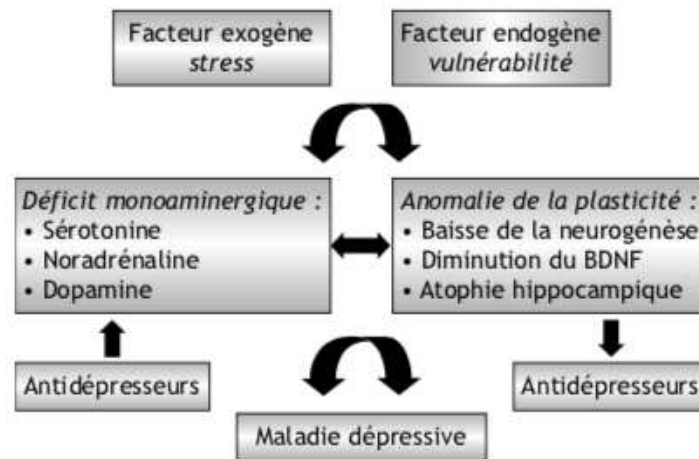


Figure 3 : Schéma général de la modélisation physiopathologique de la dépression [23].

1. Facteurs génétiques et environnementaux

Il est bien établi que le risque de dépression majeure est partiellement médié par des facteurs génétiques.

Plusieurs études ont permis d'identifier des gènes de prédisposition à la dépression, c'est-à-dire des gènes susceptibles de rendre l'individu plus vulnérable à la dépression [24].

Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine SERT est impliqué dans cette vulnérabilité. Ce transporteur intervient dans le transport de la sérotonine au sein des cellules nerveuses, qui est un neurotransmetteur principalement impliqué dans la régulation de l'humeur et l'anxiété.

Dans la littérature sont retrouvés 3 variants de ce gène qui sont associés à une expression protéique moins importante du transporteur SERT dans la synapse. L'absence de 44 paires de base dans la région promotrice du gène codant le SERT entraîne une réduction d'environ 50% de l'expression de la protéine SERT synaptique. Les sujets présentant cette variabilité génétique sont, par conséquent, plus susceptibles de développer un état dépressif face aux différents stress [25].

De plus, certaines données épidémiologiques montrent que, lorsque l'un des deux parents a des antécédents de troubles dépressifs, l'individu présente 2 à 4 fois plus de risque de développer une dépression au cours de sa vie [26]. La part de l'héritabilité serait de 37% [27].

Cependant, la vulnérabilité à la dépression n'est que partiellement génétique. Des études cherchent à décrire comment la génétique et les facteurs environnementaux modulent conjointement le risque de développer cette pathologie. Les facteurs environnementaux étant, en particulier, le stress, l'isolement social, la saisonnalité, le chômage ou encore les traumatismes émotionnels [28].

Différents modèles montrent que la transmission de la vulnérabilité de la dépression ne serait pas la même en fonction des facteurs environnementaux qui modifient l'expression des gènes, l'intensité de l'exposition à ces facteurs et la transmission supposée des facteurs génétiques. Ce qui suppose une interaction entre la génétique et l'environnement [29].

Toutefois, l'environnement n'aura pas le même impact chez tous les individus. Il pourra être « protecteur » ou au contraire « néfaste ». En effet, les mêmes facteurs environnementaux ne seront pas nécessairement vécus de la même façon chez tous les individus. Les relations sociales, scolaires puis professionnelles, les maladies, l'usage de toxiques et tout ce qui représente les événements de vie dit stressants seront perçus différemment selon la vulnérabilité psychologique du sujet.

Ces facteurs de vulnérabilité ne sont donc pas à prendre indépendamment mais sont tous potentiellement impliqués dans l'émergence d'un épisode dépressif, sa répétition ou son niveau de sévérité [30]. La génétique ne semble, donc, pas être la cause directe de l'apparition d'un trouble dépressif caractérisé et n'a aucun caractère obligatoire. L'environnement n'est pas, non plus, suffisant pour déclencher la maladie.

2. Facteurs neurobiologiques

a) Hypothèse monoaminergique

Historiquement, l'altération des systèmes monoaminergiques a été la première hypothèse évoquée concernant la physiopathologie de la dépression. Celle-ci serait provoquée par un déficit de la neurotransmission monoaminergique (figure 4), c'est à dire une diminution du taux d'un ou plusieurs neurotransmetteurs importants pour l'équilibre psychique : la sérotonine (5HT), la noradrénaline (NA) et/ou la dopamine (DA) au niveau synaptique.

La découverte de la réserpine est à l'origine de cette hypothèse [4]. C'est un antihypertenseur qui entraîne une diminution de la neurotransmission monoaminergique cérébrale provoquant un état dépressif chez 15% des patients.

Par la suite, la découverte de nombreux antidépresseurs provoquant une augmentation à court terme des taux synaptiques de monoamines a permis d'appuyer cette théorie.

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine présente dans l'organisme dans le système nerveux central (SNC) au niveau des noyaux du raphé mais également en périphérie au niveau des cellules entérochromaffines du tube digestif [31].

Elle est synthétisée à partir d'un précurseur, le L-tryptophane, acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. Il est notamment retrouvé dans les produits laitiers, le chocolat, la banane ou encore les arachides.

Une fois synthétisée, la sérotonine est stockée dans les vésicules synaptiques grâce à un transporteur vésiculaire, le VMAT (*vesicular monoamine transporter* de type 2). Elle est ensuite libérée et agit sur les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques. 80% de la sérotonine est recaptée par l'intermédiaire du transporteur sérotoninergique SERT. Elle peut ensuite suivre deux voies différentes : réintégrer les vésicules de stockage ou être dégradée par la MAO-A en 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) qui sera retrouvé dans le sang puis dans les urines [31].

La diminution des taux cérébraux en sérotonine expliquerait l'humeur dépressive, les difficultés d'attention et de concentration et surtout les difficultés de contrôle du comportement et des impulsions.

La diminution des taux de noradrénaline serait responsable d'un ralentissement psychomoteur, d'anxiété, de fatigue, d'apathie et de baisse de la vigilance.

Quant à la diminution de la dopamine, troisième neurotransmetteur intervenant dans le mécanisme de la dépression, celle-ci entraînerait une diminution de la motricité, une baisse d'initiatives ainsi qu'une diminution du dynamisme intellectuel. Cette dernière régle également la perception du plaisir, la motivation et intervient surtout dans le système de récompense.

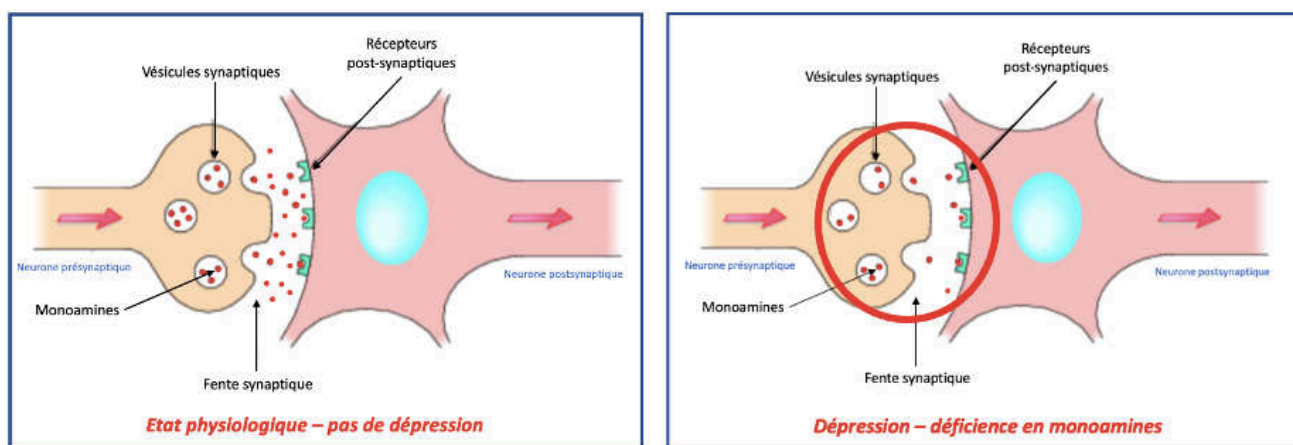


Figure 4 : Hypothèse monoaminergique dans la dépression adaptée de Stahl S et al.

Rappelons que ces monoamines sont synthétisées à partir d'acides aminés : le tryptophane pour la sérotonine et la tyrosine pour la noradrénaline et la dopamine.

A l'arrivée d'un potentiel d'action, les monoamines stockées dans les vésicules synaptiques vont être libérées par exocytose dans la fente synaptique. Elles pourront suivre différentes voies :

- Etre captées par des récepteurs postsynaptiques afin d'assurer la transduction du signal neuronal.
- Etre dégradées par des enzymes spécifiques : les monoamines oxydases de type A ou B (MAO-A ou B) pour la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine ; la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) pour la noradrénaline et la dopamine.
- Etre recaptées par des récepteurs présynaptiques ou par des transporteurs membranaires sélectifs, notamment le SERT (sérotonine), le NET (noradrénaline) et le DAT (dopamine), afin d'être recyclés. Ce mécanisme diminue la concentration en monoamines dans la fente synaptique.

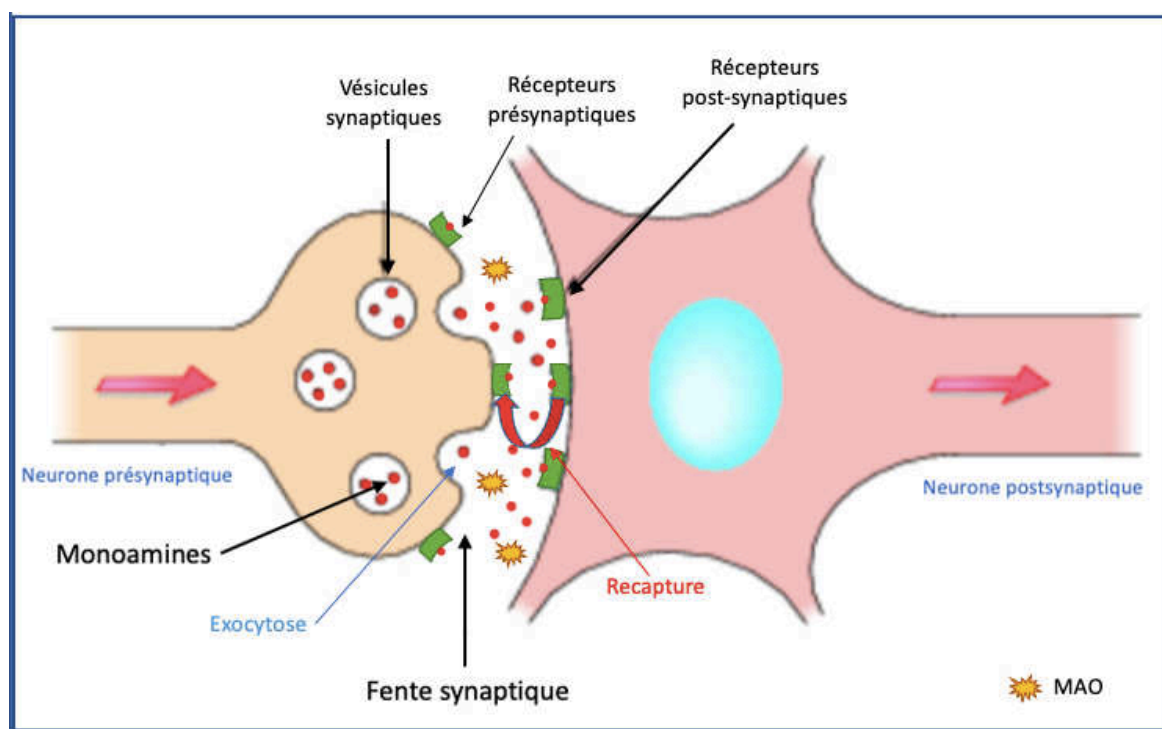


Figure 5 : Neurotransmission des monoamines adaptée de Stahl et al.

MAO = mono-amine oxydase

Dans cette hypothèse, la déficience en monoamines est donc provoquée par l'action des MAO dans la fente synaptique. Les MAO ayant une activité enzymatique augmentée chez les personnes déprimées, les concentrations en amines biogènes sont réduites, ce qui se traduit par une diminution de la neurotransmission observée dans la dépression [32].

Ce premier mécanisme centré sur les neurotransmetteurs a permis d'émettre une seconde hypothèse basée sur les récepteurs de ces neurotransmetteurs. En effet, lors de la dépression, on observe une déplétion en neurotransmetteurs dans la fente synaptique. L'organisme va alors s'adapter et développer un nombre plus important de récepteurs postsynaptiques et augmenter leur sensibilité afin de capter au mieux les monoamines potentiellement présentes dans la fente synaptique. On parle de « *up-regulation* ».

Ainsi, lors d'un traitement chronique par antidépresseur, le nombre de récepteurs se normalise grâce à l'augmentation des taux de monoamines dans la fente synaptique. Il s'agit d'une « *down-regulation* ». Sans cela, les concentrations en neuromédiateurs seraient trop élevées au niveau des récepteurs postsynaptiques, ce qui entrainerait une activation trop importante des voies métaboliques associées à cette fixation.

b) Altération de la neurogénèse

La dépression pourrait être liée à une altération de l'expression du BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), une neurotrophine essentielle à la neurogénèse jouant un rôle dans la différenciation et surtout dans la survie neuronale [33]. La neurogénèse se définit par la formation et la plasticité des réseaux neuronaux dans les circuits limbiques et en particulier l'hippocampe, qui est une structure contrôlant l'humeur, les fonctions d'apprentissage et la mémoire [34].

Sous l'effet du stress (perturbation neurohormonale, infection virale, traumatisme psychique antérieur), l'expression du BDNF est altérée, ce qui conduit à une atrophie et une destruction des neurones de l'hippocampe.

Parallèlement, la diminution de l'expression du BDNF au niveau du cortex cérébral entraîne une baisse de la transmission sérotoninergique et une moindre résistance au stress.

De plus, ce facteur neurotrophique est en quantité réduite chez les personnes souffrant de dépression [3 ; 32]. Ceci pourrait être prévenu par la prise quotidienne d'antidépresseurs [33]. En effet, certaines familles d'antidépresseurs, notamment les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa), augmentent l'expression génique du *BDNF* après deux mois de traitement [36]. Cette augmentation protégerait les neurones hippocampique endommagés par le stress chronique et stimulerait leur croissance.

Cependant, le taux sérique reste élevé après 6 mois de traitement par ISRS mais n'évolue pas chez les sujets traités par IRSNa [36], laissant encore plusieurs interrogations concernant les mécanismes de la dépression.

c) *Altération de la neuroplasticité*

Depuis plusieurs années, une altération de la plasticité neuronale pourrait être responsable de l'apparition d'une dépression. La neuroplasticité peut être définie comme la capacité du système nerveux à répondre à des stimuli intrinsèques ou extrinsèques en réorganisant sa structure, sa fonction et ses connexions [35].

Ainsi, l'émergence de la neuro-imagerie structurale et fonctionnelle permet de découvrir que de nombreuses zones cérébrales sont altérées chez les patients souffrant de dépression [36].

- **Le cortex préfrontal** : il est le siège de différentes fonctions cognitives telles que la mémoire, le raisonnement, l'attention et les fonctions exécutives. Une diminution de son volume a été identifiée à de nombreuses reprises chez les personnes atteintes de dépression et pourrait donc justifier le ralentissement psychomoteur [37].
- **L'amygdale** : c'est une structure bilatérale située dans le lobe temporal qui a un rôle très important dans la gestion des émotions, l'anxiété, les réactions de peur ; autant de symptômes retrouvés lors d'une dépression. Elle est touchée dans la dépression tant au niveau de son volume que de son fonctionnement : une diminution de volume ainsi qu'une hyperactivité ont été reportés. Une diminution du nombre de cellules gliales a également été démontrée. Ces cellules sont impliquées, entre autres, dans la production de la gaine de myéline des neurones et joue un rôle de protection du tissu nerveux [37].
- **L'hippocampe** : il s'agit d'une structure impliquée dans le contrôle de l'humeur, la mémorisation, la concentration et l'acquisition des connaissances. L'atrophie de l'hippocampe découverte chez les patients déprimés peut rendre compte de déficits mnésiques importants dans la dépression [37].

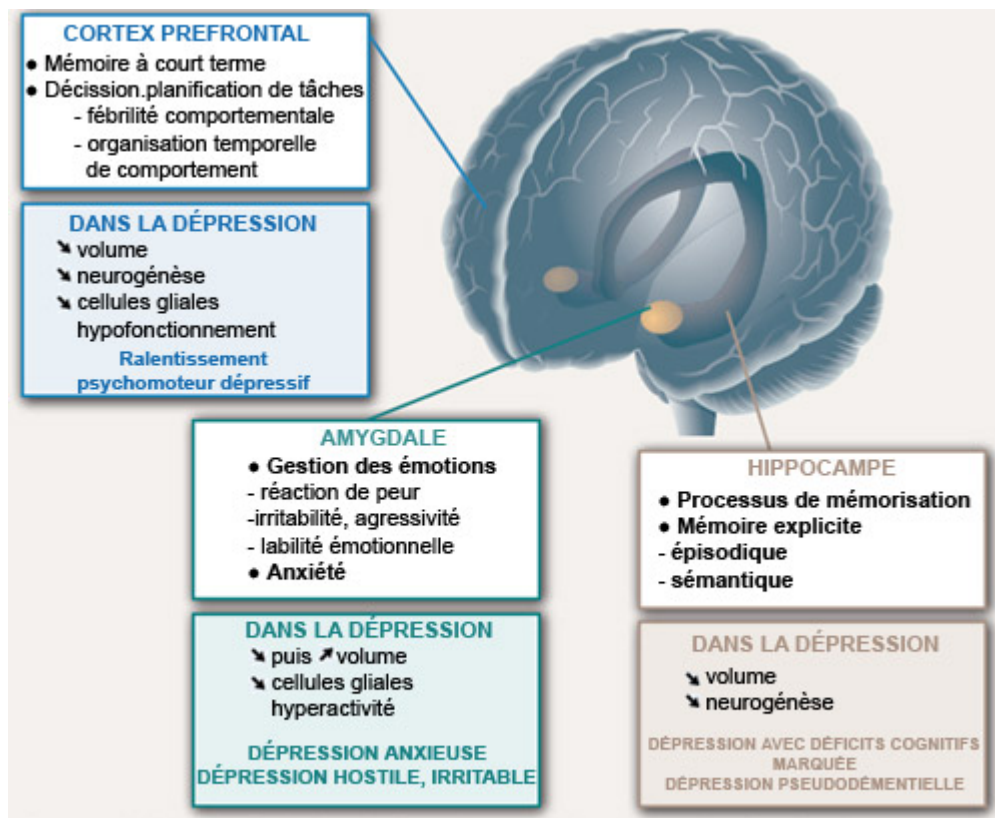


Figure 6 : Structures cérébrales impliquées dans la dépression : modifications structurales et fonctionnelles, rôle dans la symptomatologie dépressive [38].

Ces anomalies semblent être corrélées à la durée totale des phases dépressives et au fur et à mesure à la répétition des épisodes dépressifs. Cela pourrait expliquer la variabilité individuelle face à certains événements de la vie.

3. Anomalies neuroendocriniennes

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est l'un des mécanismes physiologiques centraux de réponse au stress. L'hypothalamus produit la corticolibérine (CRH : *corticotropin-releasing hormone*) qui va agir sur l'hypophyse en stimulant la sécrétion de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH : *adreno corticotropic hormone*) dans la circulation sanguine. Cette hormone ACTH stimule, à son tour, les récepteurs présents sur les glandes surrénales et provoque la synthèse de glucocorticoïdes, en particulier le cortisol. Le cortisol va exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, par l'intermédiaire les récepteurs aux glucocorticoïdes.

Ce rétrocontrôle négatif permet d'empêcher l'hyperactivation de l'axe HPA et ainsi de prévenir les effets délétères des glucocorticoïdes circulants [39].

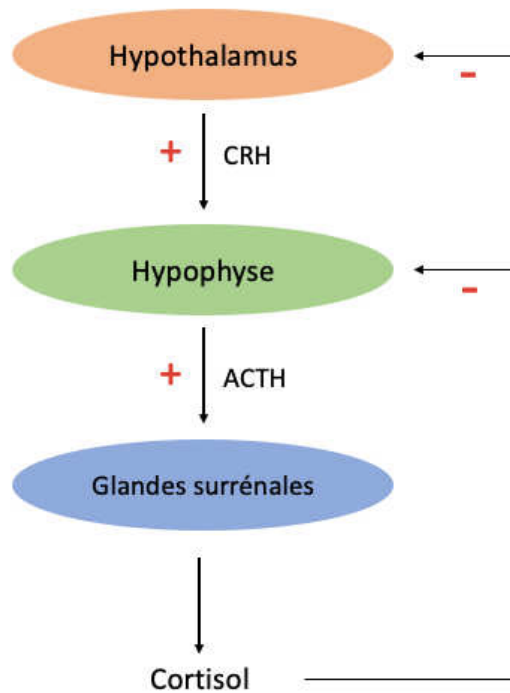


Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien adapté de P.Vollenweider G.Waeber [40]

CRH : corticotropin-releasing hormone ; ACTH : adreno corticotropic hormone; (+) indique une stimulation; (-) indique une inhibition.

La dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et notamment l'hyperactivation est un mécanisme mis en cause chez les sujets atteints de dépression [39 ; 40]. En effet, dans ce cas, le cortisol est incapable d'exercer son rétrocontrôle et donc de freiner la production de CRH et d'ACTH engendrant une hypertrophie des glandes surrénales [39]. L'ensemble de ces anomalies va désensibiliser les récepteurs hypothalamiques hypophysaires au cortisol, qui pourrait provoquer une hypercortisolémie chronique selon plusieurs études [43]. Ces taux excessivement élevés de cortisol peuvent entraîner un stress chronique provoquant une réduction du volume de l'hippocampe impliqué dans le contrôle de l'humeur [44; 45].

4. Anomalie des rythmes biologiques

De nombreuses fonctions de l'organisme telles que le système veille / sommeil, la température corporelle, la pression artérielle, la production d'hormones ou encore l'humeur et les capacités cognitives sont régulées par le rythme circadien physiologique d'une durée de 24 heures [46].

Une perturbation du rythme circadien a été mise en évidence dans la dépression. Des études ont notamment montré des modifications significatives de la sécrétion de mélatonine, neuro-hormone régulant le rythme jour-nuit, chez les patients dépressifs [47]. Elle est synthétisée à

partir de la sérotonine et sécrétée par l'hypophyse selon un rythme circadien : la sécrétion est maximale entre 2 et 4 heures du matin et minimale le jour. La lumière est le principal facteur influençant sa sécrétion : en absence de lumière, la sécrétion de mélatonine est maximale [48]. Chez le sujet atteint de dépression, le pic de sécrétion physiologique de mélatonine, normalement observé vers 3h du matin, semble être supprimé. De plus, les taux de mélatonine sont anormalement élevés le jour. Cette désynchronisation du rythme circadien va entraîner des troubles du cycle veille / sommeil [47]. 65% à 75% des patients dépressifs présentent des insomnies fréquentes avec difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et/ou précoces ou à l'inverse des hypersomnies [46 ; 47].

Cependant, même si une altération des rythmes circadiens a été observée dans la dépression, il est difficile de dire si ce sont des conséquences de l'état dépressif au niveau comportemental (par baisse de l'activité diurne) ou biologique (par le déficit en monomanies), ou plutôt des causes de la dépression.

III. Prise en charge de la dépression et particularités des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

A. Prise en charge de la dépression

La prise en charge de la dépression est complexe et multidisciplinaire. Afin d'être personnalisée et globale, elle doit prendre en compte les souhaits du patient, les caractéristiques du trouble, l'existence ou non d'un risque suicidaire et le contexte socio-familial.

Une fois le diagnostic d'EDC posé avec certitude, la stratégie thérapeutique va différer en fonction de la sévérité.

Les objectifs sont multiples [51] :

- Réduire les symptômes de l'épisode dépressif : l'objectif étant la rémission complète,
- Prévenir les récurrences,
- Éduquer le patient sur les thérapeutiques et les signes précoces de rechutes afin de les éviter,
- Prévenir le risque suicidaire.

L'arbre décisionnel de prise en charge de la dépression, ci-dessous, permet de décrire les différentes possibilités pouvant être mises en place chez un patient présentant un EDC (figure 8).

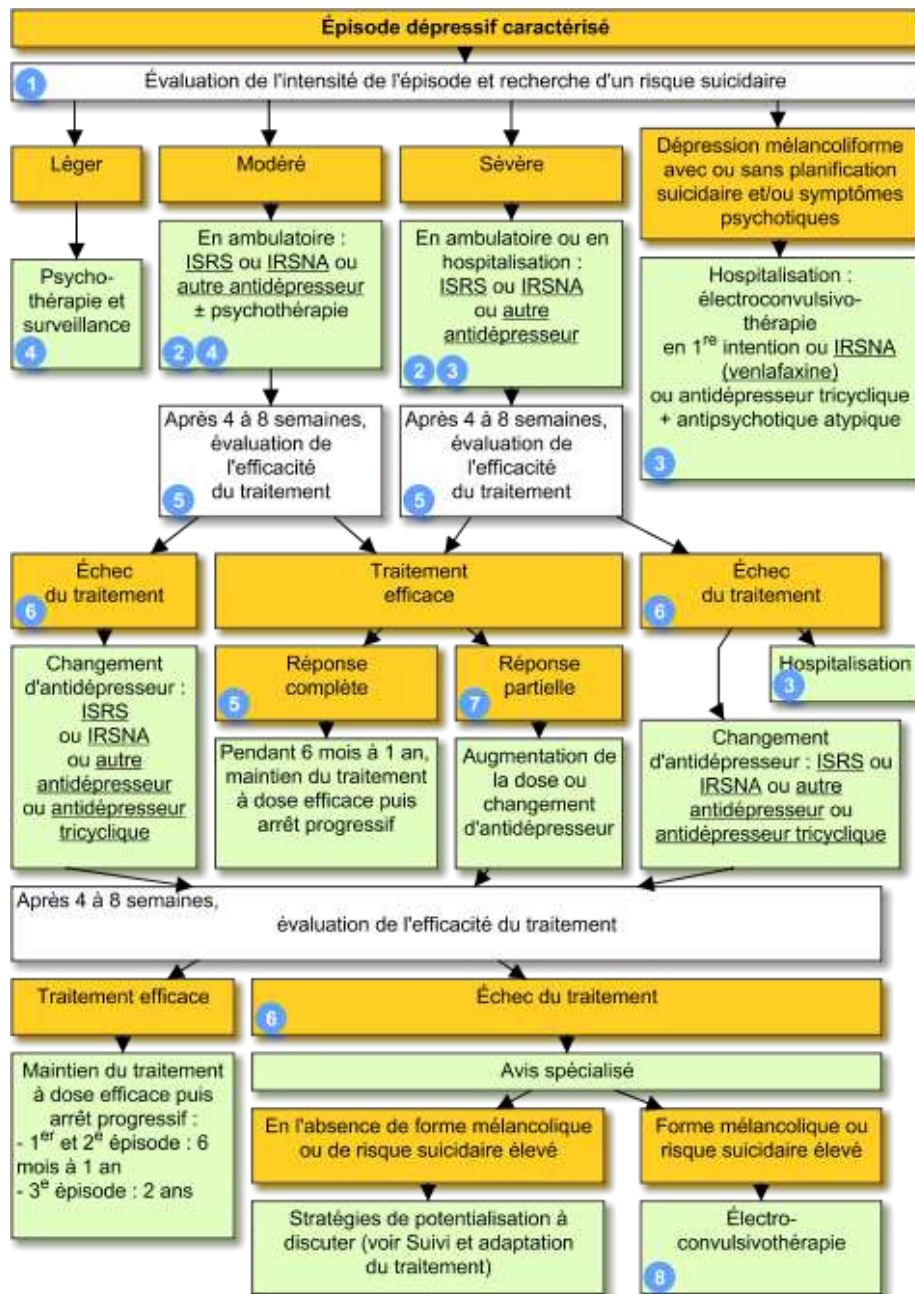


Figure 8 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression – Recommandations Vidal [52], consulté le 9 mai 2021.

1. Prise en charge non médicamenteuse

a) Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques constituent la base de la prise en charge à long terme de la dépression. Elles peuvent avoir un véritable impact sur la dépression légère et sont essentielles afin de limiter les effets négatifs des épisodes. Elles sont également utilisées en compléments de traitements antidépresseurs et des psychothérapies.

Le pharmacien peut jouer un rôle important dans la transmission de ces règles de vie au quotidien.

Ainsi, les conseils sont les suivants :

- **Respecter le rythme nyctéméral** : avoir un rythme de sommeil régulier en respectant les heures de coucher et la durée du sommeil, éviter les siestes trop longues dans la journée (maximum 20 minutes), être attentif aux signes annonciateurs de fatigue et ne pas lutter, éviter la consommation de produits excitants (café, thé, sodas, épices) et d'aliments gras le soir, éviter les écrans (lumières bleues excitantes) avant le coucher [53].
- **Pratiquer une activité physique régulière** : 30 minutes d'activité physique adaptée au moins 3 jours par semaine améliorent significativement les symptômes de la dépression [54]. En effet, l'activité physique favorise les émotions positives et a un impact sur le sommeil, l'humeur, la confiance et l'estime de soi. Elle permet également d'augmenter les concentrations en monoamines, notamment la sérotonine, et améliorer la qualité des endorphines produites. De plus, l'exercice physique active la production du facteur neurotrophique BDNF dans l'hippocampe, ce qui stimule la neurogénèse [55].
Le pharmacien doit conseiller au patient de réaliser une activité physique adaptée qui plaît au patient (marche, footing, vélo, natation).
L'activité sportive en groupe peut également permettre de faire des rencontres, d'échanger et de sortir de l'isolement.
- **Maintenir les relations sociales** : le manque de soutien social de la part de l'entourage peut avoir des effets néfastes sur la dépression. Ainsi, il ne faut pas hésiter à solliciter le soutien et le réconfort de l'entourage. Cela n'est pourtant pas si simple pour le patient souffrant de dépression car la tendance est au repli sur soi, au ralentissement intellectuel, à la perte d'estime et de confiance en soi. Le pharmacien peut conseiller au patient d'entretenir les relations familiales et amicales, de participer à des activités collectives et d'éviter de s'isoler. Dans les périodes de crises, il est nécessaire d'orienter le patient vers des professionnels formés ou vers des groupes de parole afin de limiter la souffrance. De plus, le patient peut également se diriger vers des associations de patients / psychologue si il en ressent le besoin, même en l'absence de crise.

- **Avoir une alimentation équilibrée** : certains aliments vont permettre d'apporter les acides aminés essentiels (phénylalanine, tryptophane) à l'organisme qui constituent les protéines nécessaires à la fabrication de certains neuromédiateurs tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Le tryptophane, précurseur de la sérotonine, est retrouvé dans diverses catégories d'aliments : volailles, produits laitiers, œufs, poissons, légumineuses, chocolat. Ces aliments sont à consommer de préférence le soir afin de coïncider avec la sécrétion physiologique de sérotonine. La phénylalanine, acide aminé essentiel précurseur de la dopamine et de la noradrénaline, est retrouvée entre autres dans les produits céréaliers, les féculents, les légumineuses, noix et graines, les fruits et légumes et les volailles.
- **Eviter la consommation de toxiques** tels que le tabac, le cannabis ou l'alcool qui ont des effets néfastes sur le moral et la motivation. Eviter les excitants comme la caféine ou la théine qui augmentent l'anxiété.

b) La psychothérapie

La psychothérapie constitue une part importante dans la prise en charge des patients souffrant de dépression. Différentes approches de psychothérapie existent selon la nature du trouble, de la sévérité et des attentes du patient. En cas d'épisodes dépressifs légers, la psychothérapie peut être indiquée seule en première intention mais celle-ci est souvent associée à un traitement médicamenteux en cas d'EDC modérés.

Les thérapies fréquemment utilisées sont : les psychothérapies de soutien, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les psychothérapies psychanalytiques [56].

- **Psychothérapie de soutien** : elle repose sur la mise en place d'une relation de collaboration entre le médecin et son patient. Elle passe par l'écoute attentive, la bienveillance et l'empathie du psychothérapeute afin de permettre au patient de se sentir à l'aise et accepter sa maladie sans jugement. Les objectifs principaux sont d'apaiser les angoisses et rétablir l'équilibre psychologique du patient. Il s'agit d'un accompagnement nécessaire à une évolution vers la guérison et la prévention des potentielles rechutes.

La psychothérapie de soutien peut également être adaptée à la prise en charge de l'entourage du patient souffrant, qui peut se sentir parfois démunis face à cela. Le but étant de les aider à comprendre la situation et adopter une attitude susceptible de favoriser le changement de leur proche [57].

- **Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** : elle a pour principe de lever certaines pensées négatives et erreurs cognitives en modifiant les réponses comportementales par l'enseignement de solutions psychiques et comportementales autres que les solutions négatives. Le psychothérapeute aide la patient à se recentrer sur les perceptions et sensations positives (qui sont généralement ignorées en phase dépressive), et à développer des stratégies afin de contrôler lui-même ses symptômes. Le patient apprend à reconnaître, à remettre en question et modifier ses pensées et attitudes face à certaines situations.

A ce jour, les TCC sont recommandées en pratique dans le traitement des dépressions légères et modérées en association à un antidépresseur [58].

- **Thérapie psychanalytique** : elle est basée sur l'analyse du discours du patient, ses ressentis, ses émotions et les expériences passées, notamment pendant l'enfance. Cette méthode aide le patient à entrevoir un éventuel lien entre son histoire et la dépression en faisant émerger les conflits et traumatismes enfouis dans l'inconscient. Elle nécessite la motivation du sujet et sa participation active. Ce type de thérapie peut apporter de nombreux bénéfices et a pour but de soulager la souffrance psychique de la personne. Cela se manifestera par de meilleures relations avec les autres, une meilleure acceptation de soi et une meilleure capacité à intégrer les changements [58].

c) L'électroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT, ou sismothérapie, consiste en l'induction d'un courant électrique à administration transcrânienne qui provoque une crise d'épilepsie généralisée à visée thérapeutique. Elle est réalisée sous anesthésie générale afin de limiter l'anxiété du patient et un produit curarisant est administré pour inhiber les contractions musculaires provoquées par la crise d'épilepsie. Environ 2 à 3 séances par semaine sont recommandées en début de traitement jusqu'à obtention d'une réponse clinique. En relais, un traitement antidépresseur est prescrit et des cures d'ECT d'entretien peuvent être réalisées à raison de 2 à 3 séances par mois [59].

L'ECT est indiquée dans les EDC sévères avec des caractéristiques mélancoliques et/ou psychotiques mettant en jeu le pronostic vital (en raison de sa rapidité d'action), et dans les formes pharmaco-résistantes.

L'ECT est en général bien toléré. A court terme, elle provoque une amnésie, des épisodes de désorientation spatio-temporelle voire de confusion mentale qui régressent au bout de quelques heures. La seule contre-indication est l'hypertension intracrânienne [60].

d) La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (SMT-r)

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMT-r) est un acte de neurostimulation non invasive et indolore, visant à moduler l'excitabilité du cortex pré frontal par le biais de stimulations magnétiques focalisées de haute intensité. Cela permet de réguler l'activité de la région cérébrale visée et d'activer la neurotransmission dopaminergique.

La SMT-r est indiquée dans la prise en charge des épisodes dépressifs modérés à sévères, en association à un traitement antidépresseur. Elle permet de potentialiser l'effet de ce dernier.

Cette technique est très bien tolérée par les patients et présente peu d'effets indésirables.

La seule contre-indication absolue est la présence de matériels métalliques tels que les implants cochléaires ou un pacemaker [61].

e) Les thérapies complémentaires

D'autres alternatives ou compléments aux traitements médicamenteux par antidépresseurs peuvent être envisagés dans des situations particulières pour la prise en charge des troubles dépressifs. En effet, les traitements psychotropes associés aux psychothérapies n'amènent pas à des rémissions systématiques.

Le pharmacien est alors un partenaire de choix dans la délivrance de conseils et d'informations vis à vis de pratiques complémentaires aux traitements. Il doit sécuriser la dispensation et mettre en garde les patients sur les dangers potentiels qu'elles peuvent présenter. Il doit également veiller à encadrer l'automédication qui peut, parfois, masquer ou aggraver certains symptômes et prévenir le patient d'en informer son médecin.

(1) La phytothérapie

Le **Millepertuis** (*Hypericum perforatum*, également appelé « herbe de la Saint-Jean ») est une plante médicinale traditionnellement utilisée en applications locales dans le traitement des brûlures superficielles, des plaies ou irritations de la peau [62].

Il bénéficie d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans le traitement à court terme des symptômes dépressifs légers à modérés, lorsque la dose est supérieure à 300 mg par jour. Il semble inefficace chez les sujets atteints de d'états dépressifs modérés à graves. Chez l'adulte, la posologie journalière recommandée varie entre 600 et 900 mg d'extrait sec de sommité fleurie de Millepertuis par jour. Les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) préconisent de débiter le traitement à la plus faible dose possible et de répartir les prises au cours de la journée, soit une prise matin et soir, de préférence aux mêmes heures [63].

Toutefois, il est important de prévenir le patient que les effets antidépresseurs du Millepertuis ne se manifestent qu'après 2 à 4 semaines de traitement. En cas d'absence d'effet après 6 semaines, il est préférable d'interrompre le traitement progressivement et de consulter un professionnel [62].

Le Millepertuis présente un mécanisme d'action plurifactoriel : il inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Sa teneur en hyperforine, hypéricine et pseudohypéricine contribuerait à l'activité [63].

Peu d'effets indésirables ont été rapportés, on retrouve parfois des troubles gastro-intestinaux, des réactions cutanées de type allergique et une fatigue. Des réactions de photosensibilisation ont également été observées. Par précaution, il est donc recommandé aux personnes à peau claire et sensible prenant du millepertuis, d'éviter l'exposition au soleil et ultraviolets [64].

En revanche, le Millepertuis est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 et de l'expression de la glycoprotéine P (protéine de transport) impliqués dans le métabolisme de certains médicaments. Il est donc source de nombreuses interactions médicamenteuses et est capable de diminuer de manière considérable l'efficacité de certains médicaments.

A l'inverse, en cas d'arrêt brutal, le millepertuis peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et donc potentiellement un surdosage.

Pour cela, son utilisation est contre-indiquée en association avec un grand nombre de médicaments, entre autres les anticoagulants, les contraceptifs oraux, les anticonvulsivants, les immunosuppresseurs et les anti-protéases.

Son association est également déconseillée avec les antidépresseurs et notamment les ISRS du fait du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (nausées, vertiges, céphalées, anxiété, confusion mentale, douleurs abdominales) [63; 70].

Dans tous les cas, une règle s'impose, la prise de millepertuis doit toujours être accompagnée de conseils par le médecin ou le pharmacien, en particulier lorsque le patient prend un autre traitement quel qu'il soit.

Si le patient le souhaite, d'autres plantes pourront lui être conseillées par le pharmacien en complément d'une thérapeutique, telles que la **Rhodiola** et le **Ginseng** par exemple. Ce sont des plantes adaptogènes également utilisés pour leurs propriétés antidépresseuses et anxiolytiques. Elles augmentent la capacité de d'adaptation de l'organisme face aux différents stress et permettent la régulation des taux de cortisol et de l'humeur [65].

Le **Griffonia** peut également être utilisé, il contient naturellement du 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur de la sérotonine [66]. Cependant, il ne devra pas être associé à un ISRS devant le risque de syndrome sérotoninergique.

Dans tous les cas, le recours aux plantes est à éviter chez un patient déjà traité par un antidépresseur face aux risques d'interactions.

(2) L'hypnothérapie

L'hypnothérapie est une médecine alternative utilisant l'hypnose à des fins thérapeutiques. L'utilisation de cette thérapie dans divers troubles psychiatriques tels que les troubles dépressifs a été reconnue [67]. Elle peut être utilisée seule ou en complément d'autres traitements.

Lorsque le patient décide de consulter, il est déjà dans une phase de modification de ses pensées pessimistes, dramatiques. L'objectif du thérapeute va être de mettre en évidence cette impulsion apparue chez le patient et de l'amplifier, afin d'augmenter les chances de guérison.

Différentes suggestions thérapeutiques s'offrent au patient [68] :

- L'affirmation de soi : retrouver la confiance en soi, son amour-propre, les forces nécessaires pour mener à la guérison ;
- La relaxation : retrouver des sensations de détente et s'autoriser à aller mieux ;
- La dé-somatisation : prendre en charge les douleurs associées aux troubles anxieux et troubles de l'humeur ;
- L'investigation : retrouver les événements récents à l'origine et ceux anciens qui y ressemblent puis analyser le vécu et les comportements ;
- Insérer des suggestions pour modifier le comportement : renforcer l'idée de guérison par des changements de sensations, de perceptions, de pensées ou de comportements.

La durée de la thérapie et les séances sont courtes (3 à 4 séances de 30 à 60 minutes), c'est au patient de décider de continuer ou non la thérapie [69].

Cependant, si un ou plusieurs des symptômes persistent, il est fortement conseillé de consulter un médecin ou un psychiatre si le patient n'est pas encore suivi.

(3) La luminothérapie

La luminothérapie est un traitement naturel de la dépression. Indiquée plus particulièrement dans la prise en charge de la dépression saisonnière ou trouble affectif saisonnier (TAS), elle peut également être utilisée en complément d'un traitement médicamenteux dans le cas de dépression avérée.

Cela consiste à exposer le patient à une lumière artificielle (intensité lumineuse de 10 000 lux) qui vise à reproduire les effets énergisants et régulateurs de la lumière du soleil sur l'organisme et l'horloge biologique. Plus la quantité de lumière captée est importante, plus le taux de sérotonine est augmenté [70]. Celui-ci étant diminué chez les sujets atteints de dépression.

Une séance matinale et quotidienne d'au moins 30 minutes pendant deux semaines permet d'obtenir les premiers effets thérapeutiques.

(4) Les thérapies relationnelles à médiation corporelle

Contrairement aux psychothérapies qui soignent les troubles psychiatriques par la parole, les thérapies à médiation corporelle le font en utilisant le corps comme outil de guérison à travers de nombreuses méthodes.

On retrouve essentiellement :

- L'**hydrothérapie** : utilisation de l'eau sous la douche pour atteindre le psychisme. Elles peuvent être courtes à fort jet, éventuellement froides pour avoir un effet stimulant. A l'inverse, elles peuvent être longues à faible jet, éventuellement tièdes pour avoir un effet calmant.
- La **bioénergie** : grâce à un travail sur les muscles et tendons par des exercices dérivés du yoga, cette technique permettrait de réduire les tensions et libérer les émotions et énergies bloquées.
- La **sophrologie** : le praticien modifie l'état de conscience du sujet sans atteindre l'hypnose afin de mobiliser ses capacités (calme, bien être) et stimuler son imaginaire et sa mémoire.
- La **réflexologie** : il s'agit d'une technique basée sur l'idée que toutes les parties du corps et les organes se projetteraient sur le pied dans des points réflexes. Le thérapeute va alors masser ces points et rétablir une circulation harmonieuse des énergies et libérer les tensions de l'organisme.

Toutes ces méthodes sont réalisées pas des thérapeutes spécialisés. Elles se déroulent en plusieurs séances de 30 minutes à 1 heure et s'adressent à différents types de patient, selon les

problématiques à traiter et le désir du patient. Ces thérapies sont proposées par le soignant ou sur demande du patient avec accord d'un soignant.

2. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes. Ils sont dits thymoanaleptiques, c'est à dire qu'ils « stimulent » l'humeur. Ce sont des médicaments qui modifient le psychisme et le comportement en améliorant l'humeur dépressive, l'insomnie, le ralentissement psychomoteur, l'anxiété et le risque suicidaire.

Les antidépresseurs sont également utilisés dans d'autres pathologies psychiatriques. Cependant, dans cette thèse, ils ne seront évoqués que dans le cadre de la prise en charge de l'EDC chez l'adulte.

Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), les médicaments antidépresseurs sont répartis principalement en 5 classes en fonction de leur mécanisme d'action [71] :

- Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques,
- Les antidépresseurs d'action centrale,
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la monoamine oxydase de type A,
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa),
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

a) Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) sont désignés sous ce terme en raison de leur structure chimique. Ils agissent en inhibant de façon non sélective la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de façon moindre la dopamine par les transporteurs membranaires présynaptiques. Cela entraîne l'accumulation de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique et potentialise leur action postsynaptique.

Certains sont sédatifs et seront utilisés dans la prise en charge de la dépression anxieuse et agitée et / ou lorsque le risque suicidaire est élevé : amitriptyline (Laroxyl®), trimipramine (Surmontil®), dosulépine (Prothiaden®), amoxapine (Defanyl®), doxépine (Quitaxon®) et maprotiline (Ludiomil®). Leur administration se fera préférentiellement le soir.

D'autres sont psychotoniques ou intermédiaires. Ils sont utilisés dans la prise en charge de la dépression où l'asthénie est prédominante ; on retrouve la clomipramine (Anafranil®) ou l'imipramine (Tofranil®). Leur prise se fera préférentiellement le matin.

Ces antidépresseurs sont très efficaces mais du fait d'une action sur de nombreux récepteurs postsynaptiques, ils entraînent un grand nombre d'effets indésirables avec entre autres :

- Des effets anticholinergiques périphériques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, tachycardie) et centraux (confusion mentale, tremblements, convulsions) par blocage des récepteurs muscariniques ;
- Des effets α_1 adrénergiques : sédation, hypotension orthostatique, cardiotoxicité (torsade de pointe, bloc auriculo-ventriculaire) ;
- Des effets antihistaminiques H1 centraux : sédation et prise de poids.

b) Les antidépresseurs d'action centrale

Les antidépresseurs d'action centrale, également nommés antidépresseurs « atypiques » sont apparentés aux tricycliques mais présentent moins d'effets indésirables. La miansérine (Athymil®) et la mirtazapine (Norset®) agissent par antagonisme des récepteurs α_2 présynaptiques au niveau central et entraînent donc une augmentation des concentrations en noradrénaline. Ils ont l'avantage d'avoir peu d'effets anticholinergiques. Par ailleurs, ils présentent une activité antihistaminique H1 sédative, leur prise se fera donc préférentiellement le soir. La mirtazapine inhibe en plus les récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ ce qui limite les nausées, l'anxiété, l'insomnie et les troubles sexuels retrouvés avec les imipraminiques.

c) Les inhibiteurs de monoamines oxydases (IMAO)

Les IMAO inhibent la monoamine oxydase (MAO) responsable de la dégradation des monoamines dans la fente synaptique ; cela entraîne une augmentation des concentrations en monoamines. La MAO existe sous deux isoformes : la MAO-A dégrade la sérotonine et la noradrénaline et la MAO-B dégrade la dopamine.

On distingue les IMAO non sélectifs qui inhibent de façon irréversible les IMAO A et B, notamment l'iproniazide (Marsilid®). Ils sont généralement indiqués en cas de dépressions sévères réfractaires aux autres traitements antidépresseurs.

Les IMAO-A tels que le moclobémide (Moclamine®) sont utilisés dans les dépressions en particulier pour les effets psychotoniques.

Ainsi, les premiers antidépresseurs de cette classe ciblaient la MAO de façon non sélective, puis les IMAO-A ont été développés, limitant les nombreux effets indésirables liés à la non spécificité de cette inhibition.

Ces antidépresseurs s'avèrent également très efficaces mais présentent un grand nombre d'effets indésirables neuropsychiques (délires, risque suicidaire, accès maniaque), cardiovasculaires (crise hypertensive), anticholinergiques, digestifs (nausées, vomissements), rénaux

et hépatiques. De plus, ils sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses avec les analgésiques morphiniques, les médicaments antiparkinsoniens, les autres antidépresseurs et notamment leur association aux ISRS qui est contre-indiquée par risque de syndrome sérotoninergique ; avec l'alcool, les aliments riches en tyramine (chocolat, fromages fermentés, abats, bière) et en caféine par risque de crise hypertensive. Ceci explique leur usage en dernière intention.

d) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Ces antidépresseurs inhibent à la fois la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, augmentant ainsi leurs concentrations dans la fente synaptique. Ils ont donc une action similaire aux antidépresseurs imipraminiques mais sont plus spécifiques de leurs cibles ce qui leur confère une meilleure tolérance. On retrouve le milnacipran (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®) et la duloxétine (Cymbalta®).

Les IRSNa ont des effets anticholinergiques faibles (sécheresse buccale, constipation), noradrénergiques (hypertension artérielle), sérotoninergiques (nausées, vomissements) et antihistaminiques H1 (sédation, prise de poids), mais ne présentent pas de toxicité cardiaque.

e) Autres antidépresseurs

La tianeptine (Stablon®) a un mécanisme d'action peu connu à ce jour. Elle possède une activité psychotonique utile dans la prise en charge des épisodes dépressifs où l'asthénie est présente. Depuis 2012, elle est classée parmi les médicaments assimilés stupéfiants [72] suite à son activité euphorisante et est donc soumise aux règles de dispensation des médicaments stupéfiants.

L'agomélatine (Valdoxan®) se caractérise par un mécanisme d'action différent. D'une part, il s'agit d'un antagoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine, permettant de resynchroniser le cycle veille / sommeil régulièrement perturbé dans les épisodes dépressifs. D'autre part, elle possède une action antagoniste 5HT2c, augmentant les taux de noradrénaline et de dopamine, qui lui confère des propriétés anxiolytiques. De plus, elle ne provoque pas de prise de poids, n'a pas d'effets cardiovasculaires ni d'effets gastro-intestinaux.

Cependant, l'agomélatine provoque une élévation des enzymes hépatiques parfois très importante (risque d'hépatite cytolytique) qui nécessite une surveillance accrue avant et pendant le traitement.

La vortioxétine (Brintellix®) est un antidépresseur apparu sur le marché en 2016. Il agit par inhibition du transporteur de la sérotonine et modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques. La vortioxétine a un effet bénéfique sur les symptômes anxieux et cognitifs de l'EDC [73]. Malgré son profil de tolérance favorable, elle est utilisée en deuxième ou troisième intention après échec par une autre classe d'antidépresseurs. Elle n'entraîne que rarement des troubles digestifs de type nausées, vomissements ou encore des troubles du sommeil.

Enfin, l'eskétagamine (Spravato®) est commercialisé depuis 2019 pour la prise en charge de l'EDC résistant en association à un autre antidépresseur, après échec à au moins deux antidépresseurs de classe différente. Il agit principalement comme antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Cela entraîne une augmentation de la libération de glutamate responsable d'une augmentation de l'expression du BDNF, diminuée dans les épisodes dépressifs [75]. Cette spécialité est classée parmi les médicaments stupéfiants et est réservée à l'usage hospitalier. Elle se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la dissociation transitoire, la sédation et une légère augmentation de la pression artérielle [76].

f) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine en bloquant le transporteur SERT, augmentant ainsi la concentration de celle-ci au niveau de la fente synaptique. L'absence d'activité sur les récepteurs α -adrénergiques, histaminiques et muscariniques explique la meilleure tolérance de cette classe d'antidépresseurs utilisée en première intention. Ils ont l'avantage de posséder une bonne tolérance cardiaque. On retrouve l'escitalopram (Seroplex®), la fluoxétine (Prozac®), la sertraline (Zoloft®), la paroxétine (Deroxat®), citalopram (Seropram®) et la fluvoxamine (Floxyfral®).

En raison de leur bonne tolérance et de la meilleure maniabilité, les ISRS font partis des classes d'antidépresseurs prescrites en première intention [77] dans la prise en charge des épisodes dépressifs. Nous allons donc nous concentrer sur cette famille d'antidépresseurs par la suite.

B. Présentation des ISRS

Les ISRS sont apparus comme une avancée thérapeutique majeure en psychopharmacologie en raison de leur efficacité thérapeutique, d'une bonne tolérance ainsi que des effets indésirables moindres .

Chez une grande majorité de patients, ces antidépresseurs doivent être considérés comme l'un des médicaments de première intention lorsqu'un traitement antidépresseur est indiqué dans le traitement de la dépression modérée à sévère [10]. Ils sont aussi efficaces que les autres classes d'antidépresseurs et présentent un rapport bénéfice / risque favorable.

Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles sur le marché en France :

- Citalopram, SEROPRAM® ;
- Escitalopram, SEROPLEX® ;
- Fluoxétine, PROZAC® ;
- Fluvoxamine, FLOXYFRAL® ;
- Paroxétine, DEROXAT® DIVARIUS® ;
- Sertraline, ZOLOFT®.

A court terme, aucune différence d'efficacité significative entre les antidépresseurs n'a été démontrée. Afin de guider le choix de la prescription pour l'une de ces molécules, les effets indésirables spécifiques de chaque ISRS peuvent être pris en compte. De plus, les possibles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et / ou pharmacodynamiques ainsi que la possibilité d'apparition de syndrome de sevrage doivent être prises en compte.

C. Mécanisme d'action des ISRS

Les ISRS impliquent, comme leur nom l'indique, une modulation de la transmission sérotoninergique principalement. Leur mécanisme d'action repose sur le blocage sélectif du transporteur SERT, qui induit une augmentation des concentrations de sérotonine dans la fente synaptique. Cependant, c'est l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique et donc l'activation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques qui est responsable de l'effet antidépresseur. Les ISRS sont donc, à proprement dit, des agonistes indirects des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques.

Sept familles de récepteurs 5-HT ont été identifiées allant de 5-HT₁ à 5-HT₇, dont certaines possèdent plusieurs types de sous-récepteurs. Tous les récepteurs sérotoninergiques

sont présents sur les neurones postsynaptiques. En revanche, les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B/D} sont également présents sur les neurones 5-HT présynaptiques. Ces récepteurs exercent un rétrocontrôle négatif sur l'activité électrique des neurones 5-HT, ce qui entraîne une diminution de synthèse et de libération de sérotonine dans les terminaisons neuronales.

Ainsi, il a été montré que, suite au blocage de SERT par les ISRS, l'augmentation de la sérotonine endogène entraîne une activation des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2B} et 5-HT₄, ce qui favorise l'activité antidépressive. Ce mécanisme d'action est bénéfique aux patients souffrant d'un EDC car la diminution de la sérotonine contribuerait à la pathogénèse de la maladie. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs 5HT_{1A} postsynaptiques contribue également à augmenter la neurotransmission dopaminergique ou noradrénergique, jouant également un rôle dans l'activité antidépressive [31].

Cependant, l'élévation de la concentration en sérotonine entraîne aussi l'activation des sous-types de récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇, ce qui freine l'effet antidépresseur des ISRS [31].

De plus, on retrouve un équilibre entre le système sérotoninergique et dopaminergique ; ainsi, il a été démontré que le blocage des récepteurs 5HT_{2C} favorise la transmission dopaminergique et permet donc d'obtenir l'effet antidépresseur souhaité. Ce blocage permet également de corriger l'atrophie corticale et s'accompagne d'une augmentation de la production du facteur BDNF.

Comme pour le récepteur 5HT_{2C}, le blocage du récepteur 5HT₃ induit, lui aussi, un effet antidépresseur. Concernant les récepteurs 5-HT₆ et 5HT₇, leur antagonisme pourrait être prometteur bien que leur efficacité antidépressive reste, à ce jour, encore controversée [31].

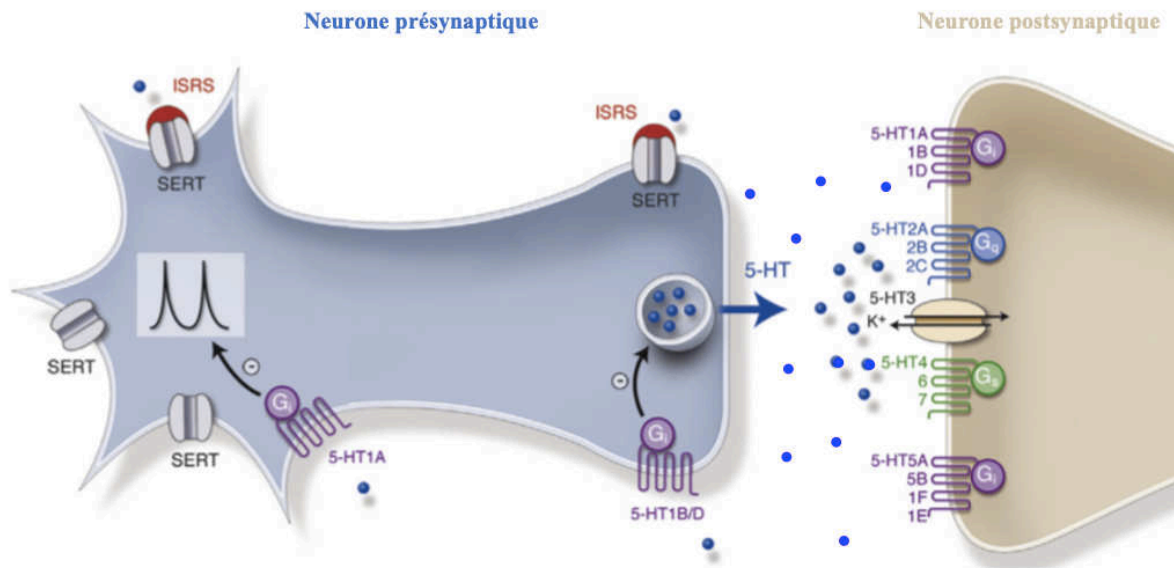


Figure 9 : Représentation schématique de la synthèse de la sérotonine adaptée d'après David & Gardier [31]

D. Délai d'action des ISRS

Le délai d'action des antidépresseurs nécessaire à l'apparition d'un bénéfice thérapeutique suggère, cependant, un mécanisme plus complexe. En effet, les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} présynaptiques joueraient un rôle clé sur l'effet antidépresseur des ISRS et l'autorégulation du système sérotoninergique.

Le déficit en neurotransmetteurs présent chez le patient dépressif entraîne une augmentation du nombre de récepteurs 5-HT présynaptiques et postsynaptiques inoccupés, on parle d'« *up-regulation* ».

L'augmentation de la concentration en sérotonine endogène engendrée par l'administration d'un ISRS entraîne une suractivation des récepteurs présynaptiques 5-HT_{1A} puis 5-HT_{1B} de façon moindre. Cette activation provoque une diminution de la libération de 5-HT extracellulaire, limitant ainsi l'activité antidépressive de l'ISRS, particulièrement lors des premiers jours de traitement.

Après 3 à 6 semaines de traitement, les effets thérapeutiques commencent à se manifester. L'administration chronique d'un ISRS provoque une désensibilisation progressive des récepteurs présynaptiques 5-HT_{1A}, ce qui provoque une augmentation de la libération de 5-HT extracellulaire et donc une activation des récepteurs responsables de l'activité antidépressive [78]. Cette boucle de rétroaction expliquerait en grande partie le délai d'action de plusieurs semaines des antidépresseurs.

De plus, l'augmentation de 5HT au niveau synaptique entraîne une « *down regulation* » des récepteurs 5HT_{1A} et donc une diminution de leur expression associée à l'effet thérapeutique recherché [79].

Ainsi, après 3 à 4 semaines de traitement, l'état dépressif du patient s'améliore généralement.

Afin de mesurer le délai d'action et ainsi évaluer l'efficacité et la réponse au traitement, les échelles d'évaluation de la dépression de Hamilton (HDRS) et de Montgomery-Asberg (MADRS), décrites précédemment, sont utilisées.

E. Effets indésirables

Il est important de ne pas confondre effet indésirable et symptôme de la dépression (idées suicidaires, anxiété, troubles du sommeil, modification de l'appétit, modification du poids).

En effet, un grand nombre de patients arrêtent leur traitement suite à une mauvaise tolérance, car ces effets indésirables surviennent souvent lors de la période d'initiation du traitement, dès l'augmentation des concentrations en sérotonine. Il s'agit de la première cause de non-observance [81].

Les ISRS ont l'avantage, par rapport à d'autres classes d'antidépresseurs comme les tricycliques, d'être dépourvus d'effets atropiniques et avoir une bonne tolérance. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables.

1. Troubles digestifs

Les troubles digestifs, en particulier les nausées et les vomissements, font partie des effets indésirables gênants les plus fréquemment rencontrés lors d'un traitement par ISRS, notamment en début de traitement. En effet, entre 15 et 40 % des patients dépressifs traités sont touchés [82]. Ces symptômes sont plus souvent dus à des effets sur le SNC qu'à des effets toxiques directs sur le tractus gastro-intestinal.

Les ISRS exercent leurs effets bénéfiques dans la dépression par augmentation des taux cérébraux en sérotonine. Cependant, ils augmentent également ces taux dans d'autres tissus, notamment au niveau du tube digestif qui possède 90% des réserves de sérotonine de l'organisme. L'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique (5-HT) au niveau gastro-intestinal mais également au niveau central par stimulation de la zone chémoréceptrice (CTZ) du tronc cérébral, provoque des nausées, des vomissements et des diarrhées et/ou constipation [82].

Une étude a été menée sur les 15 antidépresseurs les plus prescrits, incluant les ISRS, afin d'évaluer l'incidence à court terme des effets gastro-intestinaux. Il en ressort que la sertraline, l'escitalopram, la fluvoxamine et le citalopram sont plus associés à un risque de diarrhée. La sertraline et la paroxétine font également partis des antidépresseurs les plus associés au risque de constipation. Concernant les douleurs abdominales, l'escitalopram et le citalopram sont les deux antidépresseurs présentant le taux le plus élevé. La sertraline et l'escitalopram sont, quant à eux, les plus responsables de dyspepsie. L'escitalopram et la sertraline se sont avérés être les antidépresseurs les moins bien tolérés au niveau du tractus gastro-intestinal [83].

Afin de gérer au mieux ces troubles gastro-intestinaux, le traitement sera administré de préférence au cours du repas. De plus, ces effets s'atténuent lors d'un traitement à long terme par ISRS en raison de la désensibilisation progressive des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₃) et ne nécessitent pas de prise en charge pharmaceutique spécifique [82].

2. Modification du poids

La prise ou la perte de poids fait partie des effets indésirables des ISRS responsables d'une non observance du traitement, voire même de l'arrêt.

En plus de la sédentarité, parfois de mauvaises habitudes alimentaires ainsi qu'un mauvais équilibre nutritionnel, le système sérotoninergique est également impliqué. En effet, le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et histaminergiques H₁ augmente la prise alimentaire et donc favorise la prise de poids. Les ISRS concernés sont l'escitalopram, le citalopram, la paroxétine, la sertraline et la fluvoxamine [82]. De plus, ces antidépresseurs sembleraient également responsables de l'apparition d'un syndrome métabolique et augmenterait le risque de développer un diabète de type 2 après plus de 6 mois de traitement [82]. La prise de poids peut également être associée à l'amélioration du trouble dépressif qui, généralement, entraîne une augmentation de l'appétit.

La fluoxétine psychotonique est, quant à elle, plutôt associée à une perte de poids [82 ; 83].

Afin de prévenir cette modification du poids corporel, la pratique d'une activité physique adaptée est vivement conseillée au patient ainsi qu'une alimentation équilibrée riche en fibres, fruits et légumes.

3. Troubles sexuels

Les dysfonctions sexuelles liées à la prise d'un ISRS se manifestent par une baisse de la libido, des troubles de l'érection, des troubles de l'éjaculation et un retard d'orgasme ou une anorgasmie. Ces troubles sont fréquemment observés en début de traitement, tant chez les hommes que chez les femmes ; ils sont retrouvés chez plus de 59% des patients [82].

L'augmentation de la transmission sérotoninergique, provoquée par la prise d'ISRS, inhibe le désir sexuel via l'activation des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1B/2A/2C}). Ce dysfonctionnement sexuel peut réduire la qualité de vie du patient [82].

La paroxétine serait l'ISRS à l'origine de plus d'effets secondaires sexuels ; tandis que la sertraline et la fluvoxamine sont associés à un risque plus faible [84].

La prise en charge de ces troubles par un professionnel de santé est recommandée. Différentes approches peuvent être envisagées : le changement d'antidépresseur ; la réduction de la posologie quotidienne de façon progressive, uniquement lorsque le traitement a prouvé son efficacité ; l'utilisation des composés soulageant le dysfonctionnement sexuel tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil), le bupropion ou encore la buspirone [85].

Après l'arrêt du traitement, les effets secondaires sexuels peuvent persister, on parle de dysfonction sexuelle post- ISRS [86].

4. Troubles du sommeil

Compte tenu de la relation entre le sommeil et la dépression, les antidépresseurs ont un effet inévitable sur le sommeil. En effet, les patients atteints de dépression déclarent dans plus de 90% des cas avoir des troubles du sommeil [87].

La sérotonine, précurseur de la synthèse de la mélatonine, joue un rôle dans la régulation des cycles veilles / sommeil. Le système sérotoninergique est actif pendant l'éveil et inactif pendant le sommeil.

En cas de prise d'un ISRS, on observe une augmentation du temps d'endormissement, une fragmentation du sommeil, une absence de sommeil paradoxal et un risque de cauchemars augmenté. Ces effets semblent être plus prononcés en début de traitement et sont dits dose et temps dépendants [87].

Outre leurs propriétés antidépressives, certains ISRS ont une action psychostimulante ou psychotonique liée à leurs propriétés pro-dopaminergiques et/ou anticholinergiques ;

l'administration se fera donc préférentiellement le matin afin de limiter les effets néfastes sur le sommeil. Il s'agit principalement de la fluoxétine, très stimulante.

Au contraire, la paroxétine est plutôt sédative suite aux propriétés antihistaminiques et/ou α -adrénergiques ; la prise se fera donc plutôt le soir. Enfin, certains ont une action intermédiaire, le moment de prise importe peu [87]. Cependant, en cas de troubles du sommeil ou de cauchemars fréquents, une prise le matin est préférable.

5. Levée de l'inhibition suicidaire

En début de traitement par ISRS, des effets stimulants peuvent apparaître chez certains patients tels que de la nervosité, de l'anxiété, des insomnies. De plus, il existe un risque élevé de levée d'inhibition psychomotrice pouvant favoriser un passage à l'acte agressif. Cela serait dû à une action plus rapide sur l'inhibition motrice que sur les aspects dépressifs.

En cas de signes d'agitation importants, une coprescription d'anxiolytique ou d'hypnotique de façon brève et régulièrement réévaluée peut être justifiée [91].

6. Risque torsadogène spécifique de certains ISRS

L'escitalopram et le citalopram entraînent un allongement de l'intervalle QT de manière dose-dépendante [88]. Ils sont susceptibles de provoquer des torsades de pointes ou un trouble du rythme ventriculaire de type tachycardie.

Cet effet indésirable est en particulier retrouvé chez les femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques.

Ainsi, si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée doit être traité avec l'escitalopram ou le citalopram, un électrocardiogramme (ECG) devra être réalisé avant le début du traitement. Les doses sont également adaptées en fonction de l'âge et des comorbidités du patient. De plus, si des signes d'arythmie cardiaque (palpitations, vertiges, essoufflement...) apparaissent pendant le traitement, celui-ci devra être arrêté après avis médical et un ECG être réalisé [89 ; 90].

7. Résumé des principaux effets indésirables

Pour résumé, certains effets indésirables sont plus fréquents chez certains ISRS que d'autres. Les principaux sont présents dans le tableau suivant :

Effets Indésirables	Citalopram	Escitalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Paroxétine	Sertraline
Nausées						
Diarrhées						
Constipation						
Céphalées						
Insomnie						
Fatigue – asthénie						
Dysfonction sexuelle						
Hypersudation						
Allongement de l'espace QT						

Tableau 2 : Résumé des principaux effets indésirables de chaque ISRS.
Les cases de couleur orange sont les effets indésirables plus fréquents pour chaque molécule.

F. Interactions médicamenteuses et vigilance

1. Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique (SS) est secondaire à une hyperstimulation du système sérotoninergique résultant d'un excès de sérotonine au niveau synaptique. Il peut être causé par plusieurs mécanismes : l'inhibition de la recapture de la sérotonine, c'est le cas des ISRS ; la réduction de l'élimination de la sérotonine ; l'augmentation de la synthèse ou de la libération de sérotonine ou encore l'activation des récepteurs sérotoninergiques [92].

Ce syndrome est en particulier décrit lors de surdosage ou d'association de substances ayant des propriétés sérotoninergiques tels que les triptans, le lithium, le tramadol, les IMAO [93]. De plus, la sévérité de ce syndrome est dose-dépendante.

Le SS est décrit comme une affection clinique caractérisée par la triade classique [93] suivante :

- **Altération de l'état mental** : agitation, anxiété, hypervigilance, confusion ;
- **Hyperactivité du système nerveux neurovégétatif** : tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, nausées, vomissements et diarrhée ;
- **Hyperactivité neuromusculaire** : tremblements, myoclonie, troubles de la coordination, augmentation du tonus musculaire et hyperflexie.

Dans la majorité des cas, les symptômes surviennent dans les 24 heures suivant l'introduction ou le changement de posologie d'un médicament. Dans 60% des cas, il se manifeste dans les 6 premières heures [93].

Les ISRS les plus incriminés dans la survenue du SS sont la sertraline et le citalopram, les symptômes survenant dès l'introduction dans la moitié des cas.

Les symptômes étant peu sélectifs, le SS est un diagnostic d'exclusion. Il est nécessaire d'exclure tous troubles métaboliques, infectieux ou affection neurologie ou psychiatrique ainsi qu'un traitement par neuroleptique [93].

Lorsqu'il est détecté et pris en charge rapidement, le pronostic du SS est favorable ; sinon il est être potentiellement léthal. Généralement, l'interruption du médicament incriminé suffit à résoudre les symptômes dans les 24 heures. Si les symptômes persistent, le pharmacien pourra rediriger le patient vers un médecin afin de bénéficier d'une prise en charge spécifique.

L'association d'un ISRS avec un médicament agissant sur la transmission sérotoninergique peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Les ISRS sont donc contre-indiqués avec les IMAO irréversibles et déconseillés avec les IMAO-A réversibles.

De plus, il faudra être vigilant en cas d'association au lithium, au tramadol, aux antitussifs opiacés, aux triptants, au millepertuis et au tryptophane.

2. Majoration du risque torsadogène

Il est nécessaire d'être vigilant en cas d'association de l'escitalopram ou du citalopram à d'autres médicaments torsadogènes (hydroxyzine, anti-arythmiques, domperidone, certains antipsychotiques), la prise concomitante est généralement contre-indiquée, fonction du pouvoir torsadogène de la molécule [89].

La prudence est également recommandée lors de l'utilisation concomitante de traitements induisant une hypokaliémie et / ou hypomagnésémie car ces anomalies augmentent le risque d'arythmie [89 ; 90].

3. Interactions pharmacocinétiques

Les ISRS sont associés à un risque accru d'interactions médicamenteuses. Ils inhibent de façon variable les isoenzymes du cytochrome P450, notamment les CYP1A2, 2D6 et 3A4. Ceci peut

entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par ces isoenzymes ou au contraire, une diminution de l'efficacité du médicament. La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP2D6, sont les plus à risque d'interactions [54]. Par conséquent, l'association avec des médicaments fortement métabolisés par le 2D6, tel que le tramadol, doit se faire avec grande prudence.

De plus, l'association de la sertraline avec les inducteurs enzymatiques ou avec du pamplemousse ou jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A, est déconseillée. Cela risque d'augmenter de façon importante les concentrations en sertraline par diminution du métabolisme intestinal [94].

Selon la HAS, l'escitalopram et la sertraline sont les ISRS ayant le moins de risque d'interaction médicamenteuse [54].

G. Cas particuliers

1. Grossesse et allaitement

10 à 20% des femmes souffrent de dépression et / ou d'anxiété pendant la période périnatale. De plus, un nombre croissant de patientes doit continuer un traitement antidépresseur antérieur pendant et après la grossesse.

La psychothérapie est à privilégier en premier lieu mais selon la HAS et le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), les ISRS sont considérés comme le traitement de référence dans la prise en charge de l'EDC pendant la grossesse et le post-partum [95].

Néanmoins, certains ISRS tels que la sertraline ou la paroxétine sont à utiliser en priorité car ils ont été bien évalués au cours de la grossesse et ont un passage dans le lait maternel négligeable [96]. Si le traitement par un de ces deux ISRS ne convient pas, l'utilisation des autres antidépresseurs de cette même classe peut être envisagée.

2. Population pédiatrique

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, la psychothérapie est le traitement de première intention de l'EDC.

En cas d'échec, la fluoxétine est le seul antidépresseur bénéficiant de l'AMM en France dans la prise en charge de l'EDC chez les enfants à partir de 8 ans [97] en association à une prise en charge psychothérapeutique [98].

Chez l'adolescent, la prise en charge est identique, sauf en cas de dépression sévère où un antidépresseur peut être justifié d'emblée [96].

En pédiatrie, il est recommandé d'impliquer l'enfant et sa famille mais également d'effectuer une surveillance accrue du risque suicidaire.

3. Patients âgés

Chez le patient âgé, les ISRS sont également les antidépresseurs prescrits en première intention. Le choix de l'ISRS se fera en fonction des comorbidités du patient (notamment en cas d'anomalie de la fonction rénale et/ou hépatique, la présence de troubles du rythme) et ses autres traitements.

Le citalopram et la sertraline sont les ISRS de choix pour le sujet âgé grâce à leur demi-vie courte et leur faible risque d'interactions médicamenteuses [99].

De plus, une surveillance plus rigoureuse du ionogramme, notamment de la natrémie, est nécessaire en raison du risque d'hyponatrémie pouvant entraîner une confusion ; surtout en cas d'association à un traitement diurétique. Le risque de SS étant plus fréquent chez la personne âgée, il faudra ainsi être vigilant face aux possibles interactions médicamenteuses et aux signes de SS [99].

IV. Le bon usage des ISRS et la place du pharmacien

Les traitements antidépresseurs sont les thérapeutiques dominantes dans la prise en charge de la dépression. Cependant, un grand nombre de facteurs peuvent affecter l'efficacité de ces traitements et avoir un impact sur l'observance du patient.

L'intervention du pharmacien est primordiale car celui-ci joue un rôle clé dans le soutien de l'observance des traitements chez les patients souffrant de dépression étant donné sa disponibilité et ses compétences. De plus, les conseils, le suivi du traitement et les recommandations qui en découlent pour optimiser l'utilisation des médicaments peuvent également permettre de réduire la complexité du traitement et ainsi améliorer l'observance de 17 à 25% [100].

A. Initiation d'un traitement antidépresseur

Le médecin psychiatre et/ou le médecin généraliste sont les interlocuteurs privilégiés dans la prise en charge de la dépression. L'écoute, le soutien et l'empathie apportés au patient seront importants.

Après avoir posé le diagnostic d'EDC, les premières étapes sont, comme décrit précédemment, le rappel des règles hygiéno-diététiques et la psychothérapie de soutien. En fonction de l'intensité de l'épisode dépressif, une prise en charge médicamenteuse est nécessaire ; associée ou non à une psychothérapie.

Lors de l'initiation par un traitement antidépresseur, un anxiolytique de type benzodiazépine ou apparenté peut être associé pendant une période de 2 semaines en cas d'anxiété, d'agitation, d'insomnies invalidantes ou contre la levée de l'inhibition suicidaire.

L'évaluation de l'efficacité se fait après 4 à 8 semaines de traitement antidépresseur. Après ce délai, le traitement sera réévalué et optimisé (augmentation de posologie ou changement de médicament) [101].

En cas de rémission complète, la psychothérapie est à poursuivre et le traitement antidépresseur à maintenir au minimum 6 mois. La durée totale du traitement d'un EDC est comprise entre 6 mois et 1 an après rémission, afin d'éviter les potentielles rechutes.

1. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine joue un rôle crucial lors de l'introduction d'un antidépresseur. En effet, de par son empathie, son écoute et ses conseils, il rassure le patient et lui donne les moyens nécessaires à la bonne observance du traitement. En début de traitement, une modification de l'humeur ou encore une exacerbation des idées suicidaires apparaissent généralement avant les effets bénéfiques attendus. Le pharmacien doit donc anticiper et les préciser au patient afin d'assurer la bonne adhésion au traitement, et si possible aux proches afin d'assurer une surveillance. Les effets indésirables les plus fréquents (prise de poids, troubles digestifs, troubles du sommeil, trouble de la libido) devront également être mentionnés au patient. Étant donné qu'ils apparaissent dès les premières prises du traitement, ils sont fortement associés au risque de rupture thérapeutique.

De plus, le patient doit être informé que l'amélioration des symptômes n'est pas immédiate et qu'un délai minimal de 3 à 8 semaines est nécessaire avant l'obtention d'une réponse thérapeutique.

Au contact du patient tout au long de son traitement, le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne de soin. Il peut donc s'impliquer dans la prise en charge et déceler tout changement d'humeur ou mauvaise prise du traitement. Il est primordial de prévenir le patient qu'un suivi clinique et thérapeutique est nécessaire afin d'évaluer la tolérance, l'observance au traitement, la clinique et l'évolution possible de la symptomatologie dépressive.

Afin d'éviter les potentielles rechutes, le pharmacien devra également prévenir le patient de ne pas arrêter seul son traitement, sans l'avis d'un professionnel.

Il a été démontré que l'intervention pharmaceutique permet d'améliorer de 2,5 fois la probabilité d'adhésion au traitement et ainsi d'améliorer l'observance médicamenteuse [103].

2. Le rôle de l'entourage

Le rôle de l'entourage est également important. En effet, les personnes proches sont les premières à pouvoir observer tout changement de comportement et à convaincre le patient à consulter un professionnel. Cependant, il est important pour l'entourage de ne pas minimiser les symptômes et stigmatiser la dépression, cela a tendance à culpabiliser le patient et ainsi retarder la prise en charge. L'entourage ne doit pas se substituer aux soignants mais jouer un rôle d'accompagnant et encourager le patient.

Parfois, lors de l'annonce du diagnostic, l'entourage peut également avoir besoin de soutien et d'explications afin de mieux comprendre la maladie dépressive et recevoir des conseils pour accompagner au mieux son proche vers la guérison.

L'UNAFAM (Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques) est une association connue pour accueillir, soutenir et informer les familles confrontées à la dépression ou à d'autres troubles psychiques d'un de leurs proches. Son but est d'aider l'entourage à comprendre que lui aussi peut connaître l'isolement, la peur ou encore l'épuisement face à une personne vivant avec un trouble [103]. Pour cela, cette association a élaboré un guide à l'attention des proches d'une personne atteinte d'une maladie mentale. Celui-ci contient des informations concernant différentes maladies mentales, leurs spécificités et leurs retentissements, des conseils sur la façon d'agir et de réagir face à certaines situations, des ressources utiles à l'entourage et au patient.

De plus, une campagne de sensibilisation « libérons les maux » a été réalisée en octobre 2020 afin de sensibiliser le grand public à la stigmatisation autour des maladies mentales et de montrer le quotidien parfois difficile des proches des patients. Sur plus de 5000 répondants, 65,1% d'entre eux affirment que la maladie de leur proche impacte leur propre santé [106]. Cette campagne avait également comme objectif de montrer aux familles concernées qu'elles ne sont pas seules et qu'elles peuvent être aidées afin de mieux trouver leur équilibre et soutenir leur proche.

B. L'observance thérapeutique

1. Définition

L'observance médicamenteuse se définit par le degré de concordance entre le comportement du patient et les recommandations du professionnel de santé. Elle est un enjeu majeur de santé publique et constitue le facteur principal concernant l'efficacité du traitement.

Selon l'OMS, 50% des patients souffrant de maladies chroniques ne suivent pas correctement le traitement qui leur est prescrit [107].

L'observance est ainsi le facteur clé sur lequel il est nécessaire d'agir afin d'améliorer la prise en charge de la dépression. Cependant, elle est difficile à obtenir de par la complexité de la pathologie qui est à la psychiatrique, dépressive et chronique.

Une étude a été menée sur des patients présentant des épisodes dépressifs caractérisés afin d'évaluer l'évolution de l'observance médicamenteuse après 3 mois et 6 mois de traitement

médicamenteux. Pour cela, l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS), décrite précédemment, a été utilisée. Cette étude a montré que l'observance à 3 mois est de 58,7% et diminue à 37% au bout de 6 mois de traitement [108].

Une seconde étude ayant également pour but l'évaluation de l'observance des patients aux traitements prescrits par leur médecin généraliste a mis en évidence que, dans plus de 58% des cas, le patient interrompt son traitement de son propre gré après plus de 6 mois de traitement pour les raisons suivantes : le sentiment de guérison ou d'amélioration, la survenue d'effets indésirables, le refus de prendre le traitement et le sentiment d'absence ou d'insuffisance d'efficacité [109].

2. Facteurs de risque de non observance

La non observance est définie par un manque d'adéquation entre les comportements des patients et les prescriptions médicales.

Différents facteurs liés au patient, à la maladie, au traitement et / ou à l'environnement du patient peuvent être impliqués [108]. Les professionnels de santé ont donc un rôle majeur afin de repérer ces facteurs et motiver le patient à adhérer au mieux à sa prise en charge.

Les facteurs liés au sujet :

- **Les âges extrêmes** : chez le sujet jeune, les troubles psychologiques peuvent avoir un impact négatif. Au contraire, chez la personne âgée, les troubles fonctionnels, les modifications pharmacocinétiques, la polypathologie et la polymédication augmentent la complexité de la prise en charge ;
- **Le niveau socio-culturel et d'éducation faibles** ;
- **L'entourage**: avoir un aidant, de la famille ou des amis présents peut influencer sur l'observance du patient ; contrairement à l'isolement social ;
- **L'histoire personnelle** : le vécu, les antécédents familiaux de pathologie psychiatrique.

Les facteurs liés à la maladie et au traitement :

- **La survenue d'effets indésirables** : les effets gastro-intestinaux, la fatigue, la perte ou la prise de poids et les troubles sexuels entre autres ;
- **L'image erronée de la maladie** : la dépression laisse témoigner d'une faiblesse et serait assimilée à un état passager et temporaire qui nécessiterait uniquement de volonté et d'entourage présent pour en guérir ;
- **Un traitement complexe et de longue durée** : le nombre de prise et / ou de comprimés, le délai d'action, la durée du traitement allant de plusieurs mois à plusieurs années. La

prise d'antidépresseurs peut également signifier un risque de dépendance ou de sédation pour le patient ;

- **Le coût** : la prise en charge des traitements à 100% favorise l'observance.

Les facteurs liés à l'environnement médical :

- **La qualité de la relation patient / médecin** : le manque d'informations concernant le délai d'action du traitement, les effets indésirables et les risques liés au traitement ;
- **La consultation** : la fréquence des rendez-vous médicaux, la durée de l'attente et de la consultation ;

3. Conséquence du manque d'observance et impact de l'intervention pharmaceutique

L'inobservance a un impact cliniquement significatif sur la qualité de vie du patient et peut entraîner un risque accru de rechute, de récurrence et de dépression chronique. Les symptômes restent insuffisamment pris en compte par les professionnels de santé et les patients sont peu informés. Le pharmacien a donc un rôle crucial à jouer dans l'amélioration de l'observance.

Le premier rôle du pharmacien face à un patient atteint de dépression est de l'informer ainsi que répondre à ses interrogations. Généralement, ces patients ont des nombreuses idées reçues vis à vis de la maladie et des antidépresseurs mais également une mauvaise compréhension de la pathologie. Cela constitue une des causes majeures d'inobservance.

Plus de 30% des patients dépressifs ayant bénéficié d'un suivi pharmaceutique ont trouvé que les pharmaciens étaient à l'écoute et utiles lors de la survenue d'un problème lié à l'antidépresseur, participant au renforcement de l'observance au traitement [110]. Il semblerait donc que l'observance soit liée à la satisfaction que retirent les patients dans leur prise en charge.

La lutte contre l'inobservance peut être proactive dès l'instauration du traitement et / ou lors de chaque renouvellement. L'échange patient/pharmacien, au travers d'un entretien pharmaceutique, permet d'écouter les préoccupations du patient vis à vis de son traitement. L'empathie et l'absence de jugement de la part du pharmacien permet d'établir un climat de confiance. Le patient révèle alors des informations importantes sur les effets indésirables et sur son inobservance. Au travers de cet entretien centré sur les besoins du patient, le pharmacien

va tenter d'établir des objectifs avec le patient afin d'améliorer la prise en charge et favoriser l'adhésion au traitement.

Pour cela, différents aspects peuvent être abordés : les idées préconçues de la maladie, la compréhension de la maladie, la gestion des effets indésirables ou encore la transmission de règles hygiéno-diététiques. Ces informations vont permettre au patient de devenir acteur de sa maladie.

Les objectifs étant de réduire le risque de rechutes, d'améliorer la qualité de vie du patient, de l'aider à devenir capable de gérer sa maladie et d'être responsable de sa santé. Tous ces points étant corrélés à la bonne observance.

C. Arrêt du traitement

1. Modalités d'arrêt du traitement

Après un premier épisode dépressif, le traitement antidépresseur doit être poursuivi pour une durée d'au moins 6 à 9 mois après amélioration de l'état du patient. Cette durée pouvant être prolongée selon le nombre d'épisodes dépressifs déjà vécus par le patient [110].

Lors de l'arrêt d'un traitement par antidépresseur, le patient doit être informé du risque de rechute ou de l'apparition possible d'un syndrome d'arrêt. Il est donc nécessaire qu'il ait un suivi clinique régulier pour rechercher les signes annonciateurs d'une rechute et être accompagné durant cette période à risque.

Afin de prévenir la survenue de symptômes d'arrêt, l'ANSM recommande de diminuer progressivement la posologie du traitement antidépresseur. De façon générale, la période de diminution de posologie est dépendante de la durée de traitement et de la dose administrée. Elle devra se faire progressivement sur une période minimale d'un mois, et pourra durer jusqu'à six mois.

D'après l'ANSM [111] :

- Lorsque la durée de traitement est inférieure à 1 an, l'arrêt se fait en quelques semaines en diminuant la posologie chaque semaine ;
- Lorsque la durée de traitement est supérieure à 1 an, l'arrêt se fait en quelques mois en diminuant la posologie chaque mois.

2. Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage des antidépresseurs, également appelé syndrome d'arrêt, correspond à l'ensemble des symptômes pouvant apparaître suite à l'arrêt brutal ou progressif d'un antidépresseur. Il convient donc d'être vigilant face aux modalités d'arrêt de ces traitements.

En cas d'absence de décroissance progressive de la posologie, les symptômes peuvent se manifester dès les premiers jours suivant l'arrêt. En effet, les neurones du système sérotoninergique sont sensibles à des concentrations élevées de sérotonine. La diminution soudaine des taux de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique à l'arrêt de l'antidépresseur provoque ces symptômes.

Parmi les ISRS, chaque antidépresseur ne présente pas la même incidence du syndrome d'arrêt. En effet, ceux ayant une demi-vie d'élimination courte sont plus à risque de provoquer un syndrome de sevrage que ceux avec une demi-vie longue.

La fluoxétine semble être l'ISRS le mieux toléré lors de l'arrêt grâce à sa demi-vie longue (4 à 6 jours) et sa métabolisation hépatique en un métabolite actif la norfluoxétine (demi-vie de 16 jours). Elle ne provoquerait de syndrome de sevrage que très rarement.

A l'inverse, la sertraline et fluvoxamine où la probabilité d'apparition du syndrome d'arrêt avoisine les 60% après deux jours de traitement. Cela est lié aux demi-vies courtes, respectivement 22 à 36 heures et 17 à 22 heures selon les doses. La paroxétine est l'ISRS ayant le plus grand risque de provoquer un syndrome de sevrage (80% des cas) du fait de sa demi-vie courte comprise entre 10 et 20 heures [111].

La durée de traitement et le dosage semblent également être mis en cause. En effet, plus la durée est longue et/ou plus le dosage au cours du traitement est élevé, plus le risque de survenue de syndrome d'arrêt est important [112].

Les symptômes sont très variables, ils incluent des manifestations sensorielles (paresthésie, acouphènes, engourdissement, chocs électriques), des manifestations gastro-intestinales (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales) et des troubles moteurs (faiblesse, tremblements, transpiration). Le patient peut également souffrir de troubles comportementaux (agitation, anxiété, agressivité, confusion, délire, psychose) et des troubles du sommeil (insomnie, cauchemar) [66].

Dans la plupart des cas, ces symptômes disparaissent spontanément au bout de 15 jours sans intervention particulière.

Si ils persistent et que leurs intensités s'intensifient, la réintroduction du traitement antidépresseur à la posologie antérieure ou une diminution plus progressive de la posologie par

palier de 2 semaines permet une diminution voire une disparition rapide du syndrome d'arrêt [111].

En cas d'oubli d'une ou deux prise de l'antidépresseur, des symptômes de sevrage peuvent potentiellement survenir (malaise, vertiges, nausées, tremblements). Cependant, ils régressent rapidement à la reprise du traitement.

Si l'administration se fait le matin, la prise oubliée peut se faire au cours de la journée ; si l'administration se fait le soir, il est alors préférable de sauter la prise et d'attendre celle prévue le lendemain. En aucun cas la dose ne devra être doublée pour compenser l'oubli [62].

L'arrêt brutal d'un antidépresseur peut ainsi s'accompagner de nombreuses complications, favorisant les rechutes. Le pharmacien, avec l'aide d'autres professionnels de santé, peut accompagner le patient dans l'arrêt du traitement en insistant sur l'intérêt d'un arrêt progressif. Le patient doit être prévenu des symptômes liés au syndrome d'arrêt afin qu'ils ne soient pas confondus avec ceux d'une rechute et être rassuré sur le fait que les antidépresseurs n'entraînent pas de dépendance médicamenteuse.

Dans la pratique officinale, le pharmacien peut accompagner le patient de l'initiation du traitement à son arrêt en mettant en place un suivi pharmaceutique et participer à la psychoéducation du patient. De plus, le pharmacien peut sensibiliser le patient souhaitant arrêter son traitement suite à l'apparition d'effets indésirables ingérables afin que celui-ci en informe le médecin pour une réévaluation ou un arrêt supervisé.

Cet accompagnement peut notamment se faire par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques

D. Les entretiens pharmaceutiques

Selon la convention nationale, l'entretien pharmaceutique constitue « l'un des principaux moyens permettant d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient » [113].

Les objectifs de ces entretiens sont 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 [113]. Cette approche, centrée sur le patient, permet également de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament.

Le rôle actuel et futur du pharmacien d'officine tend vers l'établissement d'une relation de confiance patient – pharmacien afin d'accompagner le patient dans sa maladie et de réaliser une prise en charge personnalisée et optimale.

L'entretien pharmaceutique permet d'améliorer l'observance [114], de réduire les symptômes dépressifs et prévenir les rechutes et les récives [115]. Cela vise ainsi à réduire le nombre d'hospitalisations [116] et par conséquent les coûts de santé.

Certains éléments importants sont à inclure dans la psychoéducation de la dépression au patient afin de s'assurer d'une bonne compréhension du traitement. Il faut notamment évoquer les symptômes de la dépression, son évolution et les causes. Ensuite, présenter les informations concernant la stratégie thérapeutique, la durée de traitement, l'arrêt et les potentiels effets indésirables. Enfin, aborder l'intérêt des psychothérapies [117]. Néanmoins, l'entretien doit surtout être personnalisé et répondre aux attentes et aux besoins du patient.

Ainsi, afin d'aider le pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dépressif, des outils sont à sa disposition. Des fiches explicatives pour chaque ISRS peuvent notamment être utilisées par le pharmacien. Le réseau PIC (Psychiatrie – Information – Communication) a mis à disposition des fiches décrivant les caractéristiques du traitement, les modalités de prises, les principaux effets indésirables accompagnés de pistes pour les soulager ainsi que des conseils l'hygiène de vie, l'automédication ou encore la surveillance à effectuer pendant le traitement. Ces fiches sont disponibles sur le site reseau-pic.info (annexe n°2).

Plusieurs documents sont à disposition du pharmacien et / ou du patient afin d'apporter des informations concernant l'initiation et l'arrêt du traitement, l'observance, la gestion des effets indésirables, la représentation de la maladie, les autres alternatives aux traitements antidépresseurs ou encore des documents à destination des proches du patient.

Ces outils permettent ainsi au patient de mieux connaître son traitement antidépresseur, de contrôler au mieux la maladie et ses symptômes.

En résumé, lors des entretiens pharmaceutiques, de nombreux conseils seront à prodiguer au patient :

- L'association des antidépresseurs aux anxiolytiques n'est pas systématique ;
- Lors de l'initiation du traitement, l'amélioration des symptômes n'est pas immédiate et nécessite un délai de quelques semaines ;
- Il est nécessaire de poursuivre le traitement plusieurs mois après amélioration des symptômes ;
- Décrire les modalités de prises du traitement ;
- Le risque de survenue d'effets indésirables, souvent transitoires ; lui préciser les plus fréquents et la conduite à tenir ;

- En cas de difficultés ou d'incompréhension par rapport aux traitements, à la maladie ou en cas d'aggravation des symptômes, il faut contacter au plus vite le médecin traitant, le psychiatre et/ou le pharmacien.

E. Éducation thérapeutique et psychoéducation

Outre les entretiens pharmaceutiques, l'éducation thérapeutique pour les patients (ETP) et la psychoéducation peuvent avoir un impact positif sur la morbidité de la maladie, l'observance du traitement et la qualité de vie du patient en le formant à devenir acteur de sa maladie [118].

A l'aide d'ateliers collectifs et / ou individuels, ces thérapies éducatives vont informer les patients ou leurs proches sur le trouble psychiatrique qui les concerne et apporter des informations structurées sur la maladie et ses traitements. Elles vont aider les patients à acquérir les compétences nécessaires à la gestion de leur quotidien avec cette maladie.

Différents thèmes y sont abordés [119] :

- Connaître et comprendre la dépression
- Connaître les différents traitements, leurs actions, leurs effets secondaires et leur bon usage
- Connaître l'impact et les bénéfices de l'exercice physique, d'une bonne hygiène de vie et d'un équilibre alimentaire
- Aborder les conséquences de la maladie sur le quotidien, l'entourage et l'environnement
- Connaître les autres alternatives et méthodes complémentaires
- Connaître les stratégies d'apaisement et les conduites à tenir en urgence et au quotidien

Les programmes d'ETP sont des processus développés entre une équipe multidisciplinaire et le patient.

V. Conclusion

La prévalence de la dépression ne cesse d'augmenter en France et dans le monde ces dernières années. Certains segments de population sont plus touchés que d'autres notamment les femmes, les moins de 45 ans, les faibles revenus et les personnes sans activité professionnelle.

La pandémie de la Covid-19 a également eu un impact considérable sur l'état de la santé mentale, multipliant par deux le taux d'incidence de la dépression en 1 an.

Le diagnostic de la dépression reste encore aujourd'hui purement clinique et les causes exactes de la maladie reste encore inconnues.

La prévention et la prise en charge de ce trouble s'imposent comme une des priorités de santé publique en raison de son retentissement sur l'espérance de vie lié aux complications associées (troubles anxieux, troubles du sommeil, risque suicidaire), aux conséquences sociales et aux coûts engendrés.

De par leur efficacité thérapeutique et leur bonne tolérance, les ISRS sont les antidépresseurs de référence dans la prise en charge de la dépression. Cependant, le délai d'action tardif et les effets indésirables potentiels peuvent engendrer un arrêt précoce du traitement provoquant une aggravation des signes cliniques et augmentant le risque de rechute.

Un meilleur accompagnement du patient ainsi qu'une meilleure compréhension du traitement permettrait d'améliorer l'observance et de diminuer les réticences du patient et de son entourage face aux traitements et à la maladie. Pour cela, le pharmacien a un rôle important et devra adapter son discours au patient, à ses connaissances sur la maladie, ses habitudes de vies. Il pourra s'appuyer sur les brochures d'informations destinées aux patients proposés par différents organismes.

VI. Bibliographie

1. Définition de la dépression [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>
2. Dépression: parlons-en [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
3. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 18 mars 2013.
4. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 24 nov 2018.
5. Léon C. LA DÉPRESSION EN FRANCE CHEZ LES 18-75 ANS : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / DEPRESSION IN FRANCE AMONG THE 18-75 YEAR-OLDS: RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER.
6. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 1 févr 2017.
7. Cénat JM, Noorishad P-G, Kokou-Kpolou CK, Dalexis RD, Hajizadeh S, Guerrier M, et al. Prevalence and correlates of depression during the COVID-19 pandemic and the major role of stigmatization in low- and middle-income countries: A multinational cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 1 mars 2021.
8. Covid-19 : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: [/etudes-et-enquetes/covid-19-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie](#)
9. SPF. Comment évolue la santé mentale des Français pendant l'épidémie de COVID-19 – Résultats de la vague 22 de l'enquête CoviPrev [Internet]. [cité 27 avr 2021].
10. Favre-Bonté J. Haute Autorité de santé. 2017.
11. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017.
12. HAS - depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
13. L'OMS publie sa nouvelle Classification internationale des maladies (CIM-11) [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/>
14. Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med*. 12 déc 2017.
15. Bertschy - 2009 - Dépressions sévères récurrence et chronicité.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2021].
16. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. déc 2007.

17. Léon - LA DÉPRESSION EN FRANCE CHEZ LES 18-75 ANS RÉSUMÉ.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <http://beh.santepubliquefrance.fr>
18. 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.
19. World Health Organization. *Prevention du suicide: l'état d'urgence mondial*. Place of publication not identified: World Health Organization; 2015.
20. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatry*. juin 2017.
21. Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2018.
22. Pitchot W, Scantamburlo G, Constant E, Floris M, Huysse S. NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.
23. Bordet R. Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter : l'exemple du escitalopram.
24. Dall'Aglio L, Lewis CM, Pain O. Delineating the Genetic Component of Gene Expression in Major Depression. *Biol Psychiatry*. sept 2020.
25. El-Mallakh RS, Ali Z. Therapeutic implications of the serotonin transporter gene in depression. *Biomark Neuropsychiatry*. déc 2019.
26. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 oct 2020].
27. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep*. août 2017.
28. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *Am J Psychiatry*. juin 1999.
29. Gorwood P. Dépressions sévères : gènes et environnement. *L'Encéphale*. déc 2009.
30. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. oct 2000.
31. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. juin 2016.
32. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. avr 2018.
33. Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig*. 23 nov 2010.

34. Mendez-David I, Hen R, Gardier AM, David DJ. Adult hippocampal neurogenesis: An actor in the antidepressant-like action. *Ann Pharm Fr.* mai 2013.
35. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* août 2007.
36. 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.* janv 2009.
37. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* août 2018.
38. Mécanismes de la neuroplasticité : la dépression [Internet]. *Neuroplasticité.* [cité 3 nov 2020].
39. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 juin 2019.
40. Netgen. Stratégie thérapeutique lors d'un sevrage aux glucocorticoïdes [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 11 janv 2021].
41. Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Tabira T. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission. *Pharmacol Biochem Behav.* nov 2008.
42. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, et al. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* mars 2014.
43. Herane Vives A, De Angel V, Papadopoulos A, Strawbridge R, Wise T, Young AH, et al. The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. *J Psychiatr Res.* nov 2015.
44. Ahmad MH, Rizvi MA, Fatima M, Mondal AC. Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *Mol Cell Endocrinol.* janv 2021.
45. Barrimi M, Aalouane R, Aarab C, Hafidi H, Baybay H, Soughi M, et al. Corticothérapie prolongée et troubles anxieux et dépressifs. Étude longitudinale sur 12mois. *L'Encéphale.* 1 févr 2013.
46. Chronobiologie | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 3 nov 2020].
47. Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med.* mai 2009.
48. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis.* mars 2009.
49. Royant-Parola S. Insomnie et dépression. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* avr 2012.

50. Liu X, Buysse DJ, Gentzler AL, Kiss E, Mayer L, Kapornai K, et al. Insomnia and Hypersomnia Associated with Depressive Phenomenology and Comorbidity in Childhood Depression. *Sleep*. janv 2007.
51. Dépression - Objectifs de la prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 nov 2020].
52. Dépression - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 nov 2020].
53. Habitudes pour un sommeil sain [Internet]. Prévention Dépression Luxembourg. [cité 10 mai 2021].
54. Joëlle FB. Haute Autorité de santé. 2017
55. AP et dépression - HAS.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2021].
56. Xavier. Traitement de la dépression ou état dépressif : La psychothérapie [Internet]. [cité 10 mai 2021].
57. Psychothérapie de la dépression [Internet]. Psychologue Paris. [cité 10 mai 2021].
58. Psychothérapies et dépression [Internet]. VIDAL. [cité 10 mai 2021].
59. Mouaffak F. Electroconvulsivothérapie et dépression.
60. Daaboul J, Amad A. L'électroconvulsivothérapie en psychiatrie et neurologie. *Prat Neurol - FMC*. sept 2019.
61. Stimulation magnétique transcrânienne « CH Théophile Roussel [Internet]. [cité 10 mai 2021].
62. Millepertuis - Phytothérapie [Internet]. VIDAL.
63. Résumé des caractéristiques du produit - MILLEPERTUIS PILEJE, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments.
64. Millepertuis.pdf [Internet].
65. Corblin M, Fagnere C, Marre-Fournier F. Déséquilibre du microbiote intestinal et troubles dépressifs. *Actual Pharm*. mars 2021.
66. Burdin K. Plantes médicinales et chronobiologie. *Actual Pharm*. 2020.
67. González-Ramírez E, Carrillo-Montoya T, García-Vega ML, Hart CE, Zavala-Norzagaray AA, Ley-Quinónez CP. Effectiveness of hypnosis therapy and Gestalt therapy as depression treatments. *Clínica Salud*. mars 2017.
68. Soigner une dépression [Internet]. AFEHM. [cité 14 mars 2021].
69. Modalités pratiques de la consultation en hypnose [Internet]. Institut Français d'Hypnose. [cité 11 mai 2021].
70. Malbos D. Les troubles affectifs saisonniers. *Actual Pharm*. nov 2020.

71. Coudert P, Rubat Coudert C. Les traitements de la dépression. *Actual Pharm.* nov 2020.
72. Hallouard F, Bontemps H, Denis I, Pabst J-Y, Fessi H. La dispensation pharmaceutique de médicaments en France. Partie I : état des lieux de la réglementation applicable. *Médecine Droit.* sept 2012.
73. Colle R, Corruble E. La vortioxétine : un nouvel antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés. *L'Encéphale.* févr 2016.
74. [spravato_rmp_hcp_guide_fr.pdf](#) [Internet]. [cité 9 mai 2021].
75. Sanders B, Brula AQ. Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res.* mai 2021.
76. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. 2010;152.
77. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther.* janv 2013.
78. [9782257205544_psychopharmacologie-essentielle-bases-neuroscientifiques-et-applications-pratiques-4-ed_Chapitre7.pdf](#) [Internet]. [cité 29 avr 2021].
79. Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE, et al. Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety. *Pharmacol Ther.* janv 2007.
80. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale.* déc 2016.
81. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* juill 2021.
82. Licitsyna O, Anseau M, Pitchot W. dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Rev Med Liège.*
83. Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry.* juin 2013.
84. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev.* janv 2018.
85. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale.* déc 2016.
86. Peyrière H. Traitement de la dépression (unipolaire). In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 28 avr 2021]. p. 665-692.
87. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. La dispensation des antidépresseurs au comptoir. *Actual Pharm.* déc 2016.
88. Kim Y, Kim A, Chung J-Y. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling

of delayed effect of escitalopram-induced QT prolongation. *J Affect Disord.* avr 2021.

89. Résumé des caractéristiques du produit - ESCITALOPRAM BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 avr 2021].

90. Résumé des caractéristiques du produit - SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 avr 2021].

91. Schifano F, Chiappini S, Miuli A, Corkery JM, Scherbaum N, Napoletano F, et al. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: A systematic review. *Exp Neurol.* mai 2021.

92. Netgen. Syndrome sérotoninergique : mise au point et revue des cas annoncés en Suisse [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 13 avr 2021].

93. Résumé des caractéristiques du produit - ZOLOFT 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 avr 2021].

94. Zullino S, Simoncini T. Impact of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy and lactation: a focus on short and long-term vascular effects. *Vascul Pharmacol.* sept 2018.

95. pharmacies.fr LM des. La dépression - *Le Moniteur des Pharmacies* n° 3241 du 04/10/2018 - Revues - *Le Moniteur des pharmacies.fr* [Internet]. *Le Moniteur des pharmacies.fr.* [cité 13 avr 2021].

96. Dépression caractérisée des enfants et adolescents : résultats comparés de 14 antidépresseurs [Internet]. VIDAL.

97. Herpertz S, Hagenah U, Vocks S, Wietersheim J von, Cuntz U, Zeeck A. The Diagnosis and Treatment of Eating Disorders. *Dtsch Arzteblatt Online* [Internet]. 7 oct 2011.

98. Dépression chez les personnes âgées : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2021].

99. Qureshi N, Al-Jumah. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* janv 2012.

100. Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 avr 2021].

101. *depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf* [Internet]. [cité 8 nov 2020].

102. Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Soc Adm Pharm.* avr 2018.

103. Nos valeurs et nos missions | Unafam [Internet]. [cité 27 mai 2021].

104. Frankl V. « Le goût de vivre et de progresser s'enracine dans le besoin de trouver ou de donner un sens aux tragédies de la vie. Mais pour réussir, l'individu aura besoin d'être aidé.

Car le sens de la perte, tout présent et latent qu'il soit, ne se laisse pas toujours découvrir facilement ».

105. communiqué de presse.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2021].

106. Richard M-J. Ce baromètre doit créer un précédent : il doit produire un électrochoc pour les politiques publiques ; il doit également permettre, tous les ans, de suivre les évolutions du quotidien des aidants. Pour que plus jamais, on ne puisse dire : “on ne savait pas”.

107. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 16 févr 2021].

108. Kamoun R, Damak R, Karoui M, Ellouze F, Masmoudi S, M'Rad M, et al. EVOLUTION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET FACTEURS ASSOCIES CHEZ LES PATIENTS DEPRIMES SUIVIS EN AMBULATOIRE EVOLUTION OF THERAPEUTIC ADHERENCE AND ASSOCIATED FACTORS AMONG OUTPATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.

109. Hérique A, Kahn J-P. Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. L'Encéphale. févr 2009.

110. Bultman DC, Svarstad BL. Effects of Pharmacist Monitoring on Patient Satisfaction With Antidepressant Medication Therapy. J Am Pharm Assoc 1996. 1 janv 2002.

111. Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs. L'Encéphale. sept 2018.

112. Charles PC, Bernard PB. COMITE DE VALIDATION. 2006.

113. 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. juin 2018.

114. convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021].

115. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. Braz J Psychiatry. avr 2021.

116. 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. nov 2013.

117. Desplanques M, Paumier C, Pilliez A, Pollet C. INTERET D'UN ENTRETIEN PATIENT DANS LE CADRE DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE A LA SORTIE EN SANTE MENTALE.

118. 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. févr 2018;Volume 14:505-10.

119. Lang J-P, Jurado N, Herdt C, Sauvanaud F, Lalanne Tongio L. L'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de troubles psychiatriques en France : psychoéducation ou éducation thérapeutique du patient ? Rev D'épidémiologie Santé Publique. févr 2019.

120. Dépression et état dépressif - Trouvez un programme d'Education Thérapeutique près de chez vous [Internet]. [cité 14 mai 2021].

ANNEXES

Annexe n°1 : Guide de l'UNAFAM (extraits)

LA DÉPRESSION SÉVÈRE ET PERSISTANTE

En raison de différents événements qui se produisent dans la vie, tous les êtres humains vont vivre des hauts et des bas. Vous pouvez donc vous sentir parfois un peu déprimé ou vivre des chagrins profonds. Le temps arrange généralement les choses et la vie reprend son cours. Lorsque l'on parle de dépression sévère et persistante, il s'agit d'un problème que votre proche ne sera pas capable de surmonter sans obtenir de traitement. Quoiqu'il puisse survenir à tout âge, le premier épisode de dépression apparaît généralement entre l'âge de 25 à 44 ans ; c'est la maladie mentale la plus répandue. On estime que 10% des hommes et 20% des femmes souffriront de cette maladie au cours de leur vie.

Il est normal que vous vous sentiez dépassé par les événements car voir son proche constamment triste, découragé et irritable peut être très difficile à vivre. Que faire pour l'aider ? Que dire pour qu'il remonte la pente ? Des questions sans réponse qui peuvent vous causer bien des maux de tête.

Qu'est-ce que la dépression sévère et persistante ?

Contrairement à d'autres types de dépression épisodique, la dépression sévère et persistante ne disparaît pas d'elle-même ; elle est qualifiée de chronique. La maladie va affecter la mémoire, la pensée, le jugement et l'état d'esprit de votre proche. La dépression sévère a un impact sur sa façon de se sentir, de penser, de manger, de dormir et d'agir. Les personnes qui en sont atteintes doivent être traitées pour éviter que les symptômes ne s'aggravent.

Quelles sont les causes ?

On ne connaît pas la cause exacte de la dépression sévère et persistante car elle peut être la conséquence de plusieurs facteurs qui agissent seuls ou qui se combinent les uns avec les autres. Des facteurs héréditaires (prédisposition génétique et psychologique) combinés avec des chocs biologiques (ex. : accouchement, accident cérébral vasculaire, infarctus, etc.) et des événements perturbateurs majeurs (divorce, deuil, échec professionnel, etc.) peuvent expliquer l'origine de cette maladie.

Même s'il peut être épuisant de vivre avec quelqu'un qui est déprimé, il est important de maintenir vos relations avec lui. Il faut que vous gardiez le moral et continuiez, dans la mesure du possible, à vivre votre vie. Il ne faut pas oublier qu'une fois traité, votre proche se rétablira. Cependant, il faut lui permettre de le faire à son rythme en l'encourageant à prendre soin de sa santé.

Que dois-je éviter de faire ?

Il ne faut pas le blâmer pour ses symptômes et ne pas insinuer que sa dépression est un signe de faiblesse. Évitez d'être impatient et de lui faire vivre un interrogatoire sur les raisons de son état dépressif. Ne prenez pas personnellement le fait qu'il refuse votre aide ou qu'il ne donne pas suite à vos conseils. Globalement, évitez des interventions qui risquent d'accroître son sentiment de culpabilité ou de solitude.

À RETENIR

Contrairement aux moments de déprime vécus lors d'événements malheureux, la dépression sévère et persistante ne disparaît pas d'elle-même. Il faut beaucoup d'écoute et d'encouragements pour amener votre proche à aller chercher de l'aide.

Quels sont les symptômes ?

Pour que la dépression de votre proche soit reconnue comme étant sévère, les symptômes doivent être présents et observables pendant une période d'au moins trois mois. Pendant cette période, votre proche va perdre l'intérêt pour ses activités habituelles, son appétit et son poids peuvent se modifier, il éprouvera des problèmes de sommeil et une baisse de libido. Il peut avoir la larme facile ou avoir envie de pleurer sans en être capable.

D'autres symptômes sont possibles : une modification des sentiments qu'il éprouve envers vous, une perte d'estime de soi, un manque de concentration, une lenteur d'esprit, de l'anxiété, des idées suicidaires et, parfois même, des hallucinations.

Comment traiter la dépression sévère et persistante ?

Les formes de traitement les plus répandues sont les médicaments et la psychothérapie. Il s'agit de moyens qui peuvent être utilisés seuls ou combinés. D'une part, les antidépresseurs atténueront ou feront disparaître les symptômes de votre proche et lui permettront d'éloigner d'éventuelles rechutes. D'autre part, une démarche de thérapie individuelle et/ou la participation à un groupe d'entraide lui permettront de retrouver un état émotif plus sain.

Comment dois-je réagir ?

Dans un premier temps, malgré le fait que vous puissiez ressentir de la colère envers votre proche, il est important de vous rappeler qu'il a besoin d'aide et de compréhension. À un certain stade, il se peut que votre proche ait beaucoup de difficulté à accepter l'aide disponible mais votre appui est essentiel. Il est possible qu'il ne puisse plus prendre en charge les responsabilités qu'il avait l'habitude d'assumer. Par conséquent, en fonction de vos capacités, vous devrez peut-être en assurer la majeure partie, sinon la totalité.

Si votre proche parle de suicide, il faut prendre ses propos au sérieux car beaucoup de gens qui essaient de mettre fin à leur vie ont d'abord demandé de l'aide en menaçant de le faire. Il faut l'écouter et lui présenter des suggestions utiles en l'encourageant à consulter son médecin de famille. Vous pouvez également contacter le centre de prévention du suicide de votre région.

À RETENIR

La communication est un défi de tous les temps. Soyez indulgent envers vous-même et tentez de fonctionner dans une perspective de « gagnant-gagnant », c'est-à-dire d'établir un mode de communication qui est bon, tant pour votre proche que pour vous. Éléments clés : bon lieu, bon moment, respect des limites, le « je », reconnaissance du vécu de l'autre, attitude positive, un jour à la fois et responsabilités partagées.

Annexe n°2 : Fiche médicament réseau PIC (exemple de la Paroxétine)



PAROXÉTINE (DEROXAT®, DIVARIUS®) FAMILLE ANTIDÉPRESSEURS

QUEL BÉNÉFICE ATTENDRE DE CE MÉDICAMENT ?



Paroxétine 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. Ce médicament 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 psychothérapeutique 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 avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas en position assise ou debout.

La suspension sera mesurée avec le godet doseur. Vérifier bien la posologie prescrite après avoir agité le flacon (10 ml = 20 mg).

En cas d'oubli d'une prise : Si vous avez oublié votre prise unique du matin, vous pouvez la prendre dans la journée, jamais le soir.

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

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES 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'angoisse.

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 : Ne prenez pas de médicaments non prescrits par votre médecin. 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'angoisse, 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

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : FROMONT

Prénom : Louise

Titre de la thèse : Le bon usage des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine chez le sujet atteint de dépression à l'officine

Mots-clés : dépression, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, bon usage, conseils, observance.

Résumé : La dépression est une affection courante touchant plus de 300 millions de personnes dans le monde. Elle est la première cause d'incapacité. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine sont les antidépresseurs recommandés en première intention dans la prise en charge d'un épisode dépressif modéré ou sévère en raison de leur efficacité thérapeutique et de leur bonne tolérance. Cependant, le délai d'action et les effets indésirables incitent le patient à arrêter précocement son traitement et ainsi à augmenter le risque de rechutes.

Face à cela, le rôle du pharmacien est prépondérant afin d'aider et d'accompagner au mieux son patient et d'assurer le bon usage du médicament. Son devoir est de prodiguer des conseils afin d'optimiser l'observance et le suivi du traitement. Pour cela, le pharmacien peut s'appuyer sur des fiches médicaments et brochures, et proposer un entretien pharmaceutique ciblé au patient.

Fort est de constater que la pandémie de la Covid-19 n'a fait qu'aggraver les chiffres de la dépression, il est nécessaire de renforcer l'implication du pharmacien d'officine et des autres professionnels de santé.

Président : Pr GRESSIER Bernard, Professeur en pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Dr CUVELIER Elodie, Assistante Hospitalo-Universitaire, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr FRIMAT Bruno, Maître de Conférences Associé, Praticien chef du Pôle Pharmacie GHT de l'Artois, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr HACHE Delphine, Pharmacien titulaire de la pharmacie du pont de Nieppe