



HAL
open science

La dépression et ses traitements en 1996 : enquête en officine à Grenoble

Cécile Eyraud

► **To cite this version:**

Cécile Eyraud. La dépression et ses traitements en 1996 : enquête en officine à Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01366773

HAL Id: dumas-01366773

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01366773>

Submitted on 15 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D 115 018827 2

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE

UFR DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La TRONCHE

Année 1997

N° ORDRE : 7003

**LA DEPRESSION ET SES TRAITEMENTS EN 1996
ENQUETE EN OFFICINE A GRENOBLE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier - Grenoble I
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

Par : Mlle EYRAUD Cécile
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 07/02/1997
Devant :

Mr le Professeur ROCHAT
Mme le Docteur ALBERTO-GONDOUIN
Mr le Docteur MICOUIN

Président du jury
Directeur de thèse, Docteur en pharmacie
Docteur en médecine



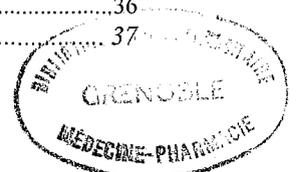
A Richard, à mes parents et à Bertrand, pour leur soutien de tous les instants .

Remerciements à Mme ALBERTO et Mme DE BEAUCHAMPS,
à Mr ROCHAT et Mr MICOUIN pour leur patience et le temps qu'ils m'ont accordé .

Remerciements également à toute l'équipe de la pharmacie CHERRUET à
Grenoble, Mme et Mr CHERRUET, Cécile, Frédérique, Jacques, Karine et Mylène, pour leur
gentillesse et leur collaboration à l'enquête .

- SOMMAIRE -

I. INTRODUCTION.....	5
II. LA DEPRESSION ET SES TRAITEMENTS	6
II.1. LA DEPRESSION	6
II.1.1. <i>Epidémiologie</i>	6
II.1.2. <i>Sémiologie</i>	6
II.1.3. <i>Les différentes formes cliniques</i>	8
II.1.3.1. Formes cliniques en fonction du terrain et des différentes périodes à risques de la vie.....	9
II.1.3.2. Dépression et pathologies somatiques.....	10
II.2. CHIMIOThERAPIE : EVOLUTION	12
II.2.1 <i>Définition de l'antidépresseur idéal</i>	12
II.2.2. <i>Les imipraminiques</i>	13
II.2.2.1. Mode d'action	14
II.2.2.2. Effets secondaires	14
II.2.3. <i>Les IMAO</i>	15
II.2.3.1. Mode d'action	15
II.2.3.2. Effets indésirables.....	16
II.2.3.3. Indications psychiatriques.....	17
II.2.3.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses	17
II.2.4. <i>Antidépresseurs divers</i>	18
II.2.4.1. Médicaments à action dopaminergique prévalente	18
II.2.4.2. Médicaments à action noradrénergique prévalente	18
II.2.4.3. Médicaments dont le mécanisme d'action est indéterminé	19
II.2.4.4. Cas du STABLON ®.....	19
II.2.5. <i>Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ou ISRS)</i>	19
II.2.5.1. Mécanisme d'action	20
II.2.5.2. Avantages	21
II.2.5.3. Inconvénients.....	21
II.2.5.4. Pharmacovigilance.....	22
II.2.6. <i>Les normothymiques</i>	24
II.2.6.1. Les sels de lithium	24
II.2.6.2. La carbamazépine (TEGRETOL ®).....	25
II.2.6.3. Le valpromide (DEPAMIDE ®).....	26
II.2.7. <i>Autres indications des antidépresseurs</i>	26
II.3. PSYCHOTHERAPIE	27
II.3.1. <i>Présentation</i>	27
II.3.2. <i>Méthodes</i>	28
II.3.2.1. Techniques cognitives	28
II.3.2.2. Techniques comportementales.....	28
II.4. ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE	29
II.4.1. <i>Indications formelles</i>	29
II.4.2. <i>Restrictions d'utilisation</i>	30
II.4.3. <i>Efficacité et stabilité des résultats thérapeutiques</i>	30
II.5. CONSENSUS SUR LE TRAITEMENT ?	31
II.5.1. <i>Durée du traitement .Quand arrêter ?</i>	31
II.5.1.1. Durée du traitement d'entretien.....	31
II.5.1.2. Durée du traitement prophylactique.....	31
II.5.1.3. Dépressions chroniques et résistantes	32
II.5.1.4. Arrêt du traitement.....	32
II.5.1.4.1. Modalités de l'arrêt	32
II.5.1.4.2. Evaluation du risque de dépendance et de sevrage.....	33
II.5.2. <i>Différentes stratégies thérapeutiques en fonction du terrain</i> :.....	33
II.5.2.1. Dépression chez les enfants et adolescents	33
II.5.2.2. Dépression chez les schizophrènes	35
II.5.2.3. Dépression chez les personnes âgées	35
II.5.2.4. Traitement de la PMD.....	36
II.5.3. <i>Association d'antidépresseurs</i>	37



III. ENQUETE EN OFFICINE A GRENOBLE	39
III.1. METHODE :	39
III.2. RESULTATS :	40
<i>III.2.1. Population</i>	40
<i>III.2.2. Prescripteurs</i>	41
<i>III.2.3. Prescription d'antidépresseurs sérotoninergiques :</i>	41
III.3. DISCUSSION.....	46
III.4. CONCLUSION	48
IV. CONCLUSION.....	49
V. BIBLIOGRAPHIE	50

I. INTRODUCTION

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur la dépression et ses traitements en France en 1996 . Elle se découpe en deux parties dont la première est consacrée à la présentation de la dépression en tant que maladie ainsi qu'à ses traitements . La seconde partie fait figure d'illustration du travail bibliographique : il s'agit d'une enquête menée en officine, à Grenoble, durant trois mois consécutifs . Les habitudes de prescription des médecins ont été étudiées, plus particulièrement en ce qui concerne les inhibiteurs de recapture de sérotonine .

La dépression est à l'heure actuelle un véritable problème de santé publique . Qui, aujourd'hui, n'a pas un proche atteint de cette pathologie ?

La France arrive de surcroît en tête du palmarès européen de la consommation d'antidépresseurs . Les répercussions économiques de la dépression sont non négligeables en raison des nombreux arrêts de travail de longue durée qu'elle entraîne .

Cette affection n'est pas considérée comme grave dans la majorité des cas : elle est avant tout traitée en ambulatoire, bien que son évolution puisse s'achever de façon dramatique, par suicide . L'apparente bénignité de la dépression réside dans le fait que, dans la population générale, elle n'est pas reconnue comme véritable maladie mais plutôt comme "un coup de déprime", transitoire et parfois mal accepté par l'entourage . Toutefois, une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée est souvent un gage de bonne réponse au traitement et de moindres récurrences .

II. LA DEPRESSION ET SES TRAITEMENTS

II.1. LA DEPRESSION

II.1.1. Epidémiologie

La dépression est une pathologie très fréquente : l'OMS recense plus de 100 millions de cas de maladie dépressive dans le monde chaque année .

Pour la France, la prévalence des épisodes dépressifs majeurs serait, sur un an et pour l'année 1995, près du double dans la population féminine (soit 6%), par rapport à la population masculine (soit 3.4%) . De même, rapporté sur une vie entière, cette prévalence serait de 22.4% chez les femmes pour 10.7% chez les hommes .

Il existe donc une plus grande vulnérabilité féminine . Les chiffres de l'année 1996 devraient encore être en hausse par rapport à ces résultats .

Par ailleurs les épisodes dépressifs majeurs toucheraient plutôt une population jeune (de 18 à 44 ans) .

Enfin, en ce qui concerne le statut marital, globalement, les sujets mariés seraient à moindre risque dépressif que les non mariés : les taux de prévalence les plus hauts affectent les veufs, séparés et divorcés (16).

Il est par ailleurs à noter qu'une grande partie de dépressifs ne sont pas reconnus comme tels et ce, notamment parmi les adolescents .

II.1.2. Séméiologie

Un syndrome dépressif est constitué d'une part de symptômes provenant de perturbations émotionnelles, psychomotrices et cognitives et d'autre part de symptômes somatiques .

- L'humeur dépressive :

Selon J. DELAY, l'humeur est "cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur ."

L'humeur dépressive n'est pas indispensable à l'établissement du diagnostic de dépression ; cependant, lorsqu'elle est présente, il s'agit d'une tristesse malgré soi, incontrôlable et sans répit, faite de pessimisme, de nombreux sentiments de frustration ou d'insatisfaction, de morosité, de désespoir, de dégoût de la vie pouvant aller jusqu'à une souffrance morale intolérable .

L'affectivité est diminuée, le sujet se sent de moins en moins concerné par les personnes chères qui l'entourent, et on constate une anhédonie avec une "anesthésie affective" qui conduit le sujet, lors de la prise de conscience, à un fort sentiment de culpabilité et d'auto-dépréciation . C'est alors que les conduites suicidaires sont le plus à craindre .

Parfois, l'humeur dépressive n'est pas présente, le sujet peut alors manifester une irritabilité pouvant mener à une agressivité qui ne lui ressemble habituellement pas .

Toutefois, une caractéristique de toutes ces dysthymies reste sa labilité et ses variations possibles tout au long du nyctémère .

- Symptômes psychomoteurs :

Ils attestent à la fois d'un ralentissement moteur et psychique . Tout chez le sujet paraît inhibé : celui-ci ne peut pas soutenir une conversation trop longue, sa réflexion est lente et ses réponses brèves, la capacité d'attention est également très affaiblie . Le discours revient sans cesse à la souffrance qu'il éprouve .

Jusqu'au comportement où l'on observe une activité spontanée réduite, une économie dans les gestes, les mimiques et le ton de la voix . Tout ceci, dont le malade a une conscience douloureuse, le conduit au repli sur soi et à l'isolement .

Parfois, ce sont les symptômes d'agitation anxieuses qui prennent le dessus sur le ralentissement psychomoteur et qui peuvent le masquer .

- Troubles cognitifs :

Les fonctions cognitives globales sont altérées : le sujet présente des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire explicite (avec conservation de la mémoire implicite) .

- Symptômes somatiques :

Ils sont quasi constants dans la pathologie dépressive et apparaissent le plus souvent avant les symptômes psychopathologiques, ce qui rend parfois difficile et retarde le diagnostic de dépression .

- Asthénie

Elle est présente dès le lever et ne disparaît pas malgré le repos .

- Troubles du sommeil

Il est quasi constamment perturbé, qu'il s'agisse d'une insomnie ou au contraire d'une hypersomnie refuge, laissant malgré tout le déprimé fatigué, avec un réveil difficile .

Le plus souvent, l'insomnie est mixte, se manifestant en phase d'endormissement, au milieu ou en fin de nuit, conduisant à un rapide épuisement .

La qualité du sommeil est toujours perturbée même si la quantité demeure inchangée .

- Troubles digestifs

Le plus souvent, on observe une anorexie, mais parfois il s'agit d'une augmentation de l'appétit accompagnée de crises boulimiques .

- Troubles sexuels

La baisse de libido entraînant impuissance ou frigidité est fréquente, elle engendre souvent un sentiment de culpabilité à l'égard du partenaire .

- Troubles cardiovasculaires

Tous les signes de l'hyperactivité autonome peuvent être rencontrés spécialement au cours des états dépressifs accompagnés d'une forte composante anxieuse .

- Troubles neuromusculaires

Ils peuvent être très variés, à type d'affaiblissement de force musculaire, de crampes ...(16).

Les principaux symptômes de la dépression sont regroupés dans le tableau I :

tristesse pathologique
modification du caractère : agressivité, irritabilité inhabituelles
ralentissement général
anxiété
troubles du sommeil
troubles organiques : variation de poids importante, anorexie, réduction de la libido, arrêt des menstruations...
suicide éventuel

Tableau I : le syndrome dépressif : ses principales composantes (25).

Il existe principalement deux classifications des maladies, actuellement utilisées sur le plan international : la classification américaine dite DSM dont la quatrième édition est parue en 1994, et la Classification Internationale des Maladies (CIM) dont la dixième révision a été publiée en 1993.

Les auteurs des deux classifications ont collaboré ensemble et ont cherché à améliorer la concordance entre les deux systèmes . Il n'empêche que la CIM10 et le DSM IV divergent sur de nombreux points : pour les auteurs du DSM IV, l'emploi de critères de diagnostic est obligatoire car le diagnostic ne repose que sur la vérification systématique de la présence ou de l'absence d'un nombre prédéterminé de critères d'inclusion (ou d'exclusion) qui permettent de rendre le diagnostic .

Pour les auteurs de la CIM 10, en revanche, les critères doivent être réservés à la recherche clinique.

Un effort de quantification des signes cliniques de la dépression a été fait . Il a abouti à la création d'échelles permettant d'apprécier l'intensité de la dépression . Les deux échelles globales les plus connues sont l'échelle de Hamilton et l'échelle de Montgomery-Asberg .

L'échelle de Hamilton (HDRS) comprend 17 ou 21 items, pour lesquels le psychiatre note le degré du symptôme . Le cumul des points permet d'obtenir une note globale qui estime l'intensité de l'état dépressif .

L'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS) ne comprend que 10 items, lesquels sont cotés d'une façon plus graduée . Elle est plus récente et jugée plus sensible .

II.1.3. Les différentes formes cliniques

On oppose classiquement les dépressions réactionnelles, psychogènes, observées à la suite d'un traumatisme émotionnel, d'un décès ou d'un stress par exemple, aux dépressions endogènes unipolaires ou bipolaires; mais, en fait, beaucoup d'états dépressifs occupent une position intermédiaire .

La dépression bipolaire (ou psychose maniaco-dépressive : PMD) se définit par la présence d'épisodes de manie (syndrome caractérisé par une excitation psychomotrice accompagnée généralement d'une exaltation de l'humeur) ou d'hypomanie (forme clinique atténuée de la

manie), spontanés ou induits par des traitements pharmacologiques, associés ou alternés aux épisodes dépressifs .

La dépression unipolaire se définit par l'absence de tout indice de bipolarité .

La distinction entre dépression unipolaire et bipolaire est capitale puisque la nature du traitement à long terme est différente : les thymorégulateurs sont le coeur du traitement de la dépression bipolaire et les antidépresseurs le centre du traitement de la dépression unipolaire . De plus, l'exposition aux antidépresseurs peut parfois aggraver le cours évolutif des dépressions bipolaires (induction de virages maniaques, d'une cyclicité rapide) .

La forme mélancolique est caractérisée par l'intensité des éléments dépressifs avec, en particulier une douleur morale intolérable, un sentiment de culpabilité délirante, d'indignité et d'incurabilité . Le risque suicidaire est majeur .

Les dépressions psychogènes constituent un groupe hétérogène dont les tableaux cliniques variés expriment la réaction d'une personnalité pathologique à un environnement défavorable . La maladie maniaco-dépressive est caractérisée par la succession de phases dépressives et de phases maniaques (avec un intervalle libre, le plus souvent, entre chaque phases) .

La phase maniaque voit ses manifestations s'opposer à celles de la phase dépressive : le sujet présente une tendance à se surestimer, est euphorique, impulsif, et souvent, peut ne pas tolérer la contradiction (son comportement peut même être violent) .

On observe également une excitation psychomotrice qui s'accompagne d'ailleurs d'une insomnie constante mais ne laissant aucune fatigue . Des troubles du comportement surviennent également (désinhibition avec familiarités excessives, exhibitionnisme...) .

La durée des épisodes est très variable d'un patient à un autre et même chez un individu donné, mais le cycle est de 6 mois à 2 ans en moyenne (16) (3) (49) (12) .

II.1.3.1. Formes cliniques en fonction du terrain et des différentes périodes à risques de la vie

- Dépression de l'adolescent

Au cours de l'adolescence, l'apparition d'une symptomatologie dépressive peut fréquemment survenir, même si le diagnostic de "dépression" à proprement parler est longtemps resté plutôt controversé . Et ceci, d'autant plus que les traitements médicamenteux n'ont pas toujours donné de résultats probants durant cette période de la vie .

Par ailleurs, selon les dernières études à ce sujet, rechutes et récurrences semblent fréquentes (de 50 à 60% dans les quatre années suivantes) .

De même, l'évolution de ce type de dépression vers divers troubles anxieux reste malheureusement souvent la règle . Il peut également s'agir, et on le retrouvera dans 20% des cas, des premières manifestations d'un futur trouble bipolaire de l'humeur .

- Dépression et grossesse

Un état dysphorique se rencontre chez les femmes au cours de la grossesse car l'organisme connaît alors une foule de variations psychologiques et comportementales mineures et par ailleurs, souvent transitoires : inquiétude, apathie, insomnie, labilité émotionnelle ..., mais c'est souvent un peu avant ou après l'accouchement que les manifestations dépressives surviennent .

On décrit trois degrés de troubles thymiques du post-partum :



* Le post-partum blues ou "syndrome du troisième jour " se rencontre dans 50% des cas, est contemporain de la montée de lait, et caractérisé essentiellement par une asthénie, une tristesse, une labilité émotionnelle avec une anxiété relative au nourrisson et un sentiment d'incapacité à s'en occuper, une certaine irritabilité voire une agressivité ainsi que des troubles du sommeil, de la concentration et de l'attention .

En règle générale, cet épisode est éphémère, de l'ordre de quelques jours, mais peut se prolonger sur plusieurs mois ; Son intensité est également très variable .

* Les épisodes dépressifs atypiques peuvent également apparaître mais plus rarement vers la troisième semaine après l'accouchement (incidence < 10%) .

* Les dépressions de type mélancolique .

Elles peuvent survenir dans les mois qui suivent l'accouchement et peuvent être pour certaines patientes le premier épisode d'une psychose maniaco-dépressive .

- Dépression chez la personne âgée

La pathologie dépressive frappe en grande partie les personnes âgées . Les statistiques sont parlantes : 26% des sujets de plus de 65 ans seraient touchés .

Dans cette catégorie de population, elle se prolonge et les rechutes sont fréquentes .

Enfin, une des principales difficultés de diagnostic de dépression réside dans le fait que la symptomatologie est caractérisée le plus souvent par des troubles cognitifs, difficiles à différencier de formes de début de démence .

- Dépression et alcoolisme

On distinguera les troubles primaires (20% des cas), c'est-à-dire lorsque les troubles thymiques précèdent les conduites alcooliques, des dépressions secondaires, beaucoup plus fréquentes (80% des cas) c'est-à-dire lorsque l'alcoolisme précède les troubles de l'humeur . Ce mode évolutif est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes où la dépression précède le plus souvent la conduite d'alcoolisation .

Dans les dépressions primaires, les déprimés cherchent dans l'alcool l'effet euphorisant initial, qui est en revanche rapidement suivi d'un effet dépressogène important et proportionnel à l'ancienneté et à la force de la dépendance .

- Dépression chez les schizophrènes

La fréquence d'apparition de dépression chez des schizophrènes est très importante, de l'ordre de 60% .

Il convient avant tout de bien distinguer, lors de l'examen physique, la part revenant au traitement de la schizophrénie par les neuroleptiques et à une automédication dépressogène (hypnotiques, alcool, amphétamines...), de celle qui est due à la dépression elle-même .

L'akathisie, heureusement de plus en plus rare, a également été décrite comme élément suicidogène .

Il est de toute façon important de traiter ce type d'état dépressif à l'origine d'une forte souffrance chez les schizophrènes tout en prenant en compte deux problèmes : celui des interactions médicamenteuses avec les neuroleptiques ainsi qu'une éventuelle résurgence délirante liée à l'action stimulatrice des antidépresseurs (9) (10) (16) (20) (21) (24) (42) (43) (48) .

II.1.3.2. Dépression et pathologies somatiques

Il est important de bien distinguer les dépressions qui surviennent au décours d'une affection somatique, de celles qui sont révélatrices d'une pathologie somatique inconnue jusqu'alors :

* Maladies dépressogènes

- Affections neurodégénératives :
 - Maladie de Parkinson,
 - Chorée de Huntington,
 - Sclérose latérale amyotrophique,
 - Maladie de Wilson .
- Affections endocriniennes :
 - Diabète,
 - Dysfonctionnement thyroïdien ou surrénalien .
- Certains cancers
 - L'état dépressif apparaît de 6 à 8 mois avant les symptômes organiques dans 10 à 20% des cas de carcinomes du pancréas .
- Maladies de systèmes :
 - Polyarthrite chronique évolutive,
 - Lupus érythémateux disséminé par exemple .
- Maladies infectieuses
 - Tout particulièrement le SIDA où les troubles de l'humeur sont fréquents et peuvent être rattachés au neurotropisme du VIH ou peuvent être réactionnels à l'annonce de la séropositivité ou au développement de la maladie .

* Médicaments inducteurs de dépression

Certaines dépressions ont une origine iatrogène . On citera celles, bien connues, résultant de la prise de réserpine, d'alpha methyl dopa, de L dopa, d'isoniazide ou de traitement au long cours par les corticoïdes (16) .

Il est à noter que tout traitement chimiothérapeutique peut s'insérer dans tout un ensemble thérapeutique regroupant également les psychothérapies et l'électroconvulsivothérapie .

II.2. CHIMIOThERAPIE : EVOLUTION

En ce qui concerne les formes pharmaceutiques des médicaments antidépresseurs, ce sont dans une très grande majorité de cas, les formes orales qui sont utilisées (comprimés, gélules, gouttes), les formes injectables étant de prescription beaucoup moins fréquente .

Tous les antidépresseurs appartiennent à la liste 1 .

II.2.1 Définition de l'antidépresseur idéal

Le but du développement d'un médicament est d'arriver à synthétiser la molécule "idéale" correspondant à une affection donnée . Quelles devraient être les qualités d'un antidépresseur "parfait" ?

Il devrait tout d'abord, bien évidemment, avoir pour fonction primaire la stabilisation de l'humeur sans inversion de celle-ci ni rechutes et présenter un apport au niveau de ses caractéristiques structurales, biochimiques et pharmacologiques par rapport aux molécules déjà existantes sur le marché .

On devrait pouvoir démontrer la preuve de son activité de façon expérimentale ; il devrait être bien toléré et sans effets secondaires gênants (sympatomimétiques ou anticholinergiques, et ne pas, non plus, exercer d'effets déprimeurs sur la fonction cardiaque) .

Son administration devrait être simple, en prise quotidienne et dose unique, sans qu'un ajustement posologique soit nécessaire .

Il devrait avoir une grande sécurité d'emploi avec une absence de toxicité en cas de surdosage massif . Son action devrait être très rapide et enfin, cette molécule ne devrait pas présenter d'interactions médicamenteuses, qu'elles soient pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Les antidépresseurs de première génération (imipraminiques et IMAO) ont vu leur utilisation limitée du fait de leurs effets indésirables gênants, et ce, malgré une action thérapeutique intéressante . L'évolution s'est donc faite par l'apparition d'antidépresseurs divers, présentant moins d'effets indésirables, suivis par l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, développés dans l'optique de se rapprocher au mieux de la définition de l'antidépresseur idéal (56) (59) (22) .

Existe-t-il un mécanisme commun d'action des antidépresseurs ?

Les mécanismes d'actions les plus fréquemment rencontrés sont essentiellement l'inhibition du recaptage des monoamines, qu'il s'agisse de la sérotonine, de la dopamine, ou de la noradrénaline . On peut aussi observer pour la plupart d'entre-eux une diminution de la dégradation de ces amines, un blocage du rétrocontrôle inhibiteur, une action au niveau du second messager (c'est probablement le mécanisme d'action commun de nombreux antidépresseurs) et aussi une action post-synaptique .

On a cru très longtemps que le point commun de tous les antidépresseurs était la "down regulation", c'est à dire la diminution du nombre de récepteurs bêta centraux lors de l'administration chronique d'antidépresseurs puisque cette down regulation intervenait ou se manifestait une quinzaine de jours après le début de l'administration du produit et dans la mesure où l'effet clinique des antidépresseurs se faisait sentir au bout de quinze jours, on a pensé qu'on trouvait là une explication rationnelle à leur activité .

Malheureusement, à l'heure actuelle, il existe des antidépresseurs qui n'entraînent pas de "down regulation" des récepteurs bêta et qui sont cliniquement actifs . Ceci s'observe notamment avec les nouveaux antidépresseurs c'est à dire les inhibiteurs spécifiques de recapture de sérotonine .

Bien que la down regulation des récepteurs bêta soit observée avec la fluvoxamine, la fluoxétine, et la sertraline, elle n'existe pas pour le citalopram et la paroxétine, mais tous ces inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, normalisent la densité et la fonction des récepteurs 5HT1 et 5HT2 . On pense donc de plus en plus que l'action commune des antidépresseurs serait liée à une action sur la down regulation des récepteurs sérotoninergiques .

Selon M. BOURIN, les antidépresseurs seraient en fait des substances qui servent d'intermédiaire entre le système noradrénergique et le système sérotoninergique (19) .

II.2.2. Les imipraminiques

Ces molécules sont, d'un point de vue structural, proches des neuroleptiques, leur activité étant liée au remplacement sur le squelette phénothiazine du soufre par un groupe éthylène .

Ces modifications, en pratique, influent plus sur l'activité neurochimique et la tolérance que sur les résultats cliniques ou la puissance thérapeutique .

Le squelette principal étant constitué de trois cycles, on désignera également les molécules de cette classe thérapeutique sous le nom de tricycliques .

On retiendra :

- l'importance de la longueur de la chaîne latérale, l'optimum étant à trois carbones .
- la diminution du blocage de la sérotonine avec l'encombrement croissant des substituants sur cette chaîne .

Il existe actuellement plus d'une dizaine d'imipraminiques commercialisés (tableau II) . Certains sont considérés comme des produits apparentés car de structure très proche (cas de la maprotiline) . On pourra noter l'association imipraminique - neuroleptique dans le MOTIVAL ® .

Nom commercial	DCI
SURMONTIL	trimipramine
INSIDON	opipramol
ELAVIL puis LAROXYL	amitriptyline
PERTOFRAN	desipramine
SINEQUAN puis QUITAXON	doxépine
ANAFRANIL	clomipramine
LUDIOMIL	maprotiline
MOTIVAL	fluphénazine +nortriptyline
PROTHIADEN	dosulépine
TOFRANIL	imipramine
KINUPRIL	quinupramine
DEFANYL	amoxapine

Tableau II : Les différents imipraminiques.

II.2.2.1. Mode d'action

Le mode d'action le plus général est le blocage de la recapture présynaptique des catécholamines, et surtout de la noradrénaline pour les tricycliques à fonction amine secondaire .

Il est à noter que la plupart de ces composés proviennent du métabolisme des dérivés à amine tertiaire, bloquant eux, principalement la recapture de la sérotonine, ce qui explique la complexité des actions superposées dans le temps .

Cette activité pourrait résulter pour partie d'un blocage de l'activité des prostaglandines connues pour diminuer le relargage synaptique des neurotransmetteurs .

Pour la plupart des molécules, on peut également constater une **action anticholinergique** centrale et périphérique .

II.2.2.2. Effets secondaires

Il faudra distinguer :

* **les complications psychiques** liées à la maladie elle-même (et propre à tous les antidépresseurs) :

- Le syndrome confusionnel : il se produit lors d'un surdosage induisant des effets anticholinergiques accrus même avec des produits dépourvus de cette activité aux doses thérapeutiques .
- Une réactivation de l'anxiété .
- Un risque de suicide par levée de l'inhibition psychomotrice .
- Un risque d'inversion de l'humeur .
- La réactivation d'un délire, principalement chez un psychotique .
- Des troubles du sommeil souvent transitoires .
- Une sédation .

* **les complications neurovégétatives** .

Il s'agit du "syndrome atropinique d'accompagnement" avec ses manifestations anticholinergiques associant diversement :

- Troubles mictionnels avec risque de rétention urinaire aiguë en cas d'hypertrophie prostatique .
- Constipation voire occlusion intestinale (rarement) .
- Sécheresse buccale nécessitant souvent la prescription concomitante d'anetholtrithione (SULFARLEM ®) .
- Tachycardie .
- Sueurs nocturnes et bouffées de chaleur .
- Troubles de l'accommodation avec aggravation possible d'un glaucome par fermeture de l'angle .

* les complications cardiovasculaires

Elles résultent de l'activité anticholinergique et sympathomimétique :

- Hypotension orthostatique, surtout marquée avec les dérivés à fonction amine tertiaire, avec un risque secondaire de fractures dont la survenue, surtout chez le sujet âgé, inaugure parfois une spirale de complications funestes .
- Troubles de la conduction ventriculaire allant jusqu'à un bloc complet et troubles du rythme .
- Mort subite après épisode convulsif ou après arrêt cardiaque (rare) .

* les complications neurologiques

Des tremblements en début de traitement voire des crises comitiales généralisées par diminution du seuil épileptogène peuvent apparaître, notamment pour de fortes doses chez des sujets à antécédents épileptiques (exceptionnellement chez le sujet normal) .

Les intoxications médicamenteuses volontaires par antidépresseurs sont toujours un risque à évaluer en regard de la propension suicidaire.(1) (25) (31) (63) .

Les imipraminiques sont encore les antidépresseurs de référence de par leur efficacité sur les troubles de l'humeur mais leur utilisation est désormais limitée en raison de leur délai d'action relativement long, et surtout de leurs effets anticholinergiques .

II.2.3. Les IMAO

Il s'agit actuellement d'un groupe réduit (tableau III) qui connaît un regain d'intérêt avec la commercialisation de molécules de seconde génération (telle toloxatone ou moclobémide) dont les effets latéraux seraient minimisés .

SPÉCIALITÉ	DCI	Type d'action
MARSILID	iproniazide	non spécifique, irréversible
HUMORYL	toloxatone	IMAO A , réversible
MOCLAMINE	moclobémide	IMAO A, réversible

Tableau III : Les différents IMAO par ordre d'AMM .

On pourra noter que la sélégiline (DEPRENYL®) est également un IMAO réversible, mais de type B, n'ayant pas d'indication dans les troubles de l'humeur, parfois prescrit dans la maladie de Parkinson .

II.2.3.1. Mode d'action

Les IMAO augmentent la concentration synaptique de catécholamines (noradrénaline, sérotonine, et à un moindre degré dopamine) en inhibant l'un des groupes d'enzymes impliqués dans le catabolisme de ces substances, les monoamines oxydases .

Ce sont des protéines désaminant de façon oxydative les amines biogènes et dont on distingue deux formes dites A et B .

En raison de l'action irréversible des IMAO antidépresseurs de première génération (MARSILID ®) sur les deux types de monoamines oxydases et de leurs effets qui persistent donc jusqu'à ce que les oxydases nouvellement synthétisées prennent le relais, la recherche s'est dirigée vers des antagonistes compétitifs réunissant :

- une forte spécificité pour le système MAO (afin de prévenir l'inhibition sur d'autres systèmes enzymatiques, hépatiques notamment) .
- une réversibilité d'action .
- une sélectivité effective sur certaines oxydases (pour minimiser certains effets latéraux et rendre les produits plus maniables) .

L'activité antidépressive résulte à tous les niveaux de l'accumulation de médiateurs normalement métabolisés par les MAO : dopamine, noradrénaline, adrénaline, sérotonine, tyramine, ainsi que de dérivés méthylés des catécholamines .

Inversement, le taux de métabolites de ces substances va diminuer .

Il est à noter que bien évidemment, la cinétique d'activité biologique est très prolongée pour les produits dont la liaison aux enzymes est irréversible . L'effet antidépresseur se manifeste après une à trois semaines de traitement et s'atténue en quelques jours lors de l'arrêt des IMAO réversibles, alors que l'inhibition des monoamines oxydases persiste beaucoup plus longtemps avec le MARSILID ® .

Le traitement sera institué progressivement, en 4 à 5 jours, par paliers successifs, jusqu'à une posologie correcte, poursuivi généralement plusieurs mois et arrêté progressivement .

II.2.3.2. Effets indésirables

Malgré l'absence de composante anticholinergique, les IMAO donnent lieu à un certain nombre d'effets mineurs, plus ou moins gênants : céphalées, troubles digestifs, vertiges, sueurs, sécheresse de la bouche . Toutefois, ces effets indésirables cèdent à la poursuite du traitement .

Des cas d'impuissance sexuelle, de crises boulimiques et d'exceptionnels collapsus cardiovasculaires ont également été décrits sous IMAO, ainsi que de rares hépatites cytolytiques gravissimes (rencontrées après utilisation d'iproniazide et de toloxatone) .

- **Troubles tensionnels** : ce sont les plus importants .

Le classique "effet tyramine" ou "effet fromage" ne s'observe pas avec les produits réversibles ou avec la sélégiline, compte tenu de sa très haute sélectivité pour la MAO B et bien qu'elle soit un inhibiteur irréversible .

- * Hypertension pouvant être annoncée par des céphalées intenses, et parfois fulminante sans lien avec la posologie ou l'ancienneté du traitement, souvent due à une interaction pharmacologique .
- * Hypotension orthostatique fréquente par action sympatholytique paradoxale.

- Troubles neurologiques (plus rares) :

- * Hyperréflexivité tendineuse .
- * Polynévrites et névrites optiques .
- * Convulsions voire crises d'épilepsie si les doses sont trop fortes (limitant leur utilisation chez les personnes épileptiques) .

- Troubles psychiques :

Excitation, insomnie, euphorie sont à rajouter aux troubles habituellement décrits avec les tricycliques .

L'absence de composante anticholinergique limite cependant ces effets et les états confusionnels sont rares .

II.2.3.3. Indications psychiatriques

L'activité sur le syndrome dépressif des IMAO équivaut à celle des tricycliques les plus efficaces mais semble plus inconstante .

Ils sont principalement administrés en cas d'échec aux tricycliques ou dans les dépressions à polarité névrotique ou asthénique, formes sous lesquelles leurs effets indésirables apparaîtraient de façon moins évidente .

L'absence d'effets sédatifs constitue un avantage thérapeutique par rapport aux tricycliques, mais peut faire courir le risque d'insomnie rebelle .

Il est toutefois à noter que les IMAO non sélectifs et irréversibles très efficaces, sont aujourd'hui peu prescrits en raison de leurs effets indésirables et de l'importance des interactions médicamenteuses à prendre en compte . Les IMAO de seconde génération, eux, mieux tolérés, apparaissent en revanche moins efficaces .

II.2.3.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

- Contre-indications absolues

- * Association à d'autres IMAO (risque mortel) .
- * Hypersensibilité à la molécule rencontrée .
- * Etats délirants et maniaques .
- * Phéochromocytome .
- * Antécédent d'accident vasculaire cérébral (risque d'hémorragie au décours d'un paroxysme) .

- Contre-indications relatives

- * Hypertension .
- * Personnes âgées (pour les produits de première génération par contre, l'utilisation du moclobémide pourrait être intéressante car cette molécule exerce une activité positive sur la cognition) .
- * Insuffisance hépatique grave .
- * Antécédent de toxicomanie sauf si abstinence totale (car on observe une potentialisation par les opiacés) .
- * Alcoolisme chronique .

- Interactions

- * Autres antidépresseurs : Un intervalle de 15 jours doit être respecté pour passer d'un traitement IMAO non sélectif à un autre traitement antidépresseur, même si dans le secteur hospitalier ce délai peut être raccourci. Dans le cas particulier du passage d'un traitement par la fluoxétine à un traitement par IMAO, l'intervalle de temps nécessaire est de cinq semaines en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine (25) .

- * Sympatomimétiques directs ou indirects, et levodopa (crises hypertensives) .
- * Antihypertenseurs (hypotension brutale) .
- * Analgésiques centraux et dérivés de l'opium (majoration des troubles neurologiques) . L'arrêt du traitement par IMAO doit s'effectuer au moins quinze jours avant une anesthésie générale .
- * Aliments : la potentialisation de l'effet vasopresseur de la tyramine est très affaiblie chez les IMAO réversibles et se traduira par de rares sensations de sécheresse buccale, de céphalées et de troubles du sommeil .
De ce fait, il n'y a plus lieu d'interdire la consommation d'aliments riches en tyramine, en alcaloïdes vasopresseurs (fromages fermentés, café, chocolat, fèves, bananes) ou d'alcool avec les produits de seconde génération, plus maniables (32) .

II.2.4. Antidépresseurs divers

Un certain nombre de molécules antidépressives ne rentre ni dans la catégorie des tricycliques, ni dans celle des inhibiteurs des monoamines oxydases . De ce fait, une place à part doit leur être faite et ce, en fonction de leur impact biologique prévalent .

II.2.4.1. Médicaments à action dopaminergique prévalente .

Depuis le retrait en 1986, pour cause de troubles hématologiques d'origine immunitaire, de la nomifensine (Alival ®) ; l'amineptine (Survector ®) est actuellement l'antidépresseur dopaminergique sélectif le plus puissant .

Il est à noter qu'une dépendance allant même jusqu'à la toxicomanie peut rapidement apparaître sous amineptine, rendant cette molécule de prescription plus délicate (6).

La médifoxamine (Clédial ®) possède une activité dopaminergique intéressante mais non exclusive . Pour des doses de 150 à 300 mg/j; cet antidépresseur est bien toléré, et doté d'une certaine activité stimulante .

II.2.4.2. Médicaments à action noradrénergique prévalente

La viloxazine (Vivalan ®) est aujourd'hui la molécule antidépressive la plus spécifique du système noradrénergique . Toutefois, la forme à libération immédiate entraînant des effets anxiogènes, une forme à libération prolongée a été mise sur le marché il y a quelques années, dénuée de ce type d'effets indésirables .

La posologie optimale est de 300 à 600 mg/j, ce qui ne conduit pas, pour ces doses là, à des effets secondaires anticholinergiques .

Cette molécule présente également l'avantage d'être anticonvulsivante chez l'animal, elle pourra donc être prescrite préférentiellement chez les épileptiques .

La trazodone (Pragmarel ®) possède une structure chimique et des caractéristiques pharmacocinétiques originales : elle exerce une action sur le système noradrénergique (antagoniste des récepteurs alpha 1 en particulier, et dans une moindre mesure, des récepteurs alpha 2), mais également sur le système sérotoninergique . Son action sur les troubles du

sommeil et sur la composante anxieuse de la dépression se manifeste très rapidement (moins d'une semaine) .

II.2.4.3. Médicaments dont le mécanisme d'action est indéterminé

L'oxaflozane (Conflictan ®) agit à une posologie de 15 à 30 mg/j . Son mécanisme d'action reste mal connu . On reconnaît à cette molécule une activité "anti-conflit" .

La minaprine (Cantor ®) appartient à la catégorie des psychostimulants mais exerce pour des doses allant de 100 à 300 mg/j, une certaine activité antidépressive, utile chez les personnes âgées et chez les déprimés particulièrement inhibés .

Là encore, le mécanisme d'action n'est pas élucidé, mais passerait par une activité cholinomimétique (18) .

Enfin, en ce qui concerne la miansérine (Athymil ®), pour laquelle une action anxiolytique et régulatrice du sommeil est reconnue, ce que l'on peut aujourd'hui affirmer, est qu'elle est dépourvue d'effets anticholinergiques et cardiovasculaires aux doses thérapeutiques .

II.2.4.4. Cas du STABLON ®

Il a été mis en évidence, d'un point de vue biochimique que la tianeptine augmentait la capture de sérotonine .Son effet est essentiellement présynaptique car elle n'a pas d'affinité pour les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques ou pour les autres récepteurs postsynaptiques, y compris les récepteurs bêta et 5 HT2 .

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces résultats paradoxaux :

La tianeptine pourrait s'avérer efficace dans différents types de dépression résultant d'une neurotransmission de sérotonine, soit augmentée, soit diminuée .

D'autre part, la dépression pourrait résulter plutôt d'une instabilité que d'un excès ou d'un déficit des mécanismes sérotoninergiques (37) .

De plus, de part la stimulation de la recapture de sérotonine, ce composé entraîne une chute du taux de neurotransmetteur dans la fente synaptique, ce qui augmenterait la sensibilité des récepteurs à la sérotonine (30) .

En clinique, la tianeptine semble particulièrement intéressante dans le traitement de dépressions à composante anxieuse importante .

II.2.5. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ou ISRS)

Découverte depuis une quarantaine d'années, la sérotonine est apparue responsable de nombreux effets physiologiques .

Ainsi, elle intervient en tant que neuromédiateur au niveau du système nerveux central, et joue également le rôle d'amine biogène à la périphérie . Ces différentes fonctions correspondent à la stimulation de quatre types de récepteurs sérotoninergiques : 5HT1, 5HT2, 5HT3, et 5HT4 (les récepteurs 5HT1 regroupant eux-mêmes plusieurs sous-types : A, B/D, et E , et les récepteurs 5HT2 se divisant en A, B, et C) (53) .

Depuis une dizaine d'années, les différentes activités de cette amine sont mieux connues, grâce à l'utilisation de nombreux ligands sérotoninergiques, et il a été possible de développer des médicaments agonistes et antagonistes de ces récepteurs .

Grâce aux techniques de modélisation moléculaire, les pharmacochimistes disposent aujourd'hui d'une cartographie plus précise des différents récepteurs à la sérotonine leur permettant ainsi d'envisager la synthèse de composés plus sélectifs et donc plus actifs, avec des effets secondaires diminués .

Le système sérotoninergique est toutefois très complexe, car si certains récepteurs sont présents au niveau présynaptiques, d'autres le sont au niveau postsynaptique, et d'autres encore, seront présents aux deux niveaux . De plus on retrouve des récepteurs à la sérotonine dans différents systèmes : le système nerveux central, périphérique, autonome et dans les systèmes cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinal et uro-génital (30) (44) .

II.2.5.1. Mécanisme d'action

Selon l'hypothèse biochimique classique, la dépression pourrait être liée à un déficit fonctionnel des systèmes neurotransmetteurs surtout sérotoninergique ou/et noradrénergique . Puisque un produit stimulant la capture de sérotonine ainsi que des inhibiteurs de sa recapture conduisent à une même activité antidépressive, alors que leurs effets biochimiques sont manifestement opposés, qu'elle explication proposer ? (37) .

Il est actuellement admis que les antidépresseurs peuvent agir sur différentes cibles neurobiologiques pour exercer leurs effets :

- par augmentation de la concentration des neuromédiateurs dans la fente synaptique, qui peut résulter de trois phénomènes : l'inhibition de leur recapture, la diminution de leur dégradation enzymatique, ou enfin grâce aux récepteurs régulant la libération du neuromédiateur . Dans tous ces cas, l'action se passe au niveau présynaptique .
- par les récepteurs postsynaptiques qui pourront augmenter la transmission des neuromédiateurs .
- par des phénomènes adaptatifs pré ou postsynaptiques, qui entraîneront, par exemple, la diminution du nombre de récepteurs ou l'activation de systèmes enzymatiques couplés à ces récepteurs (52) .

Il y a un antagonisme entre la rapidité du blocage de la recapture de sérotonine et l'action effective des médicaments de cette classe, pour lesquels l'effet thérapeutique n'apparaît qu'après plusieurs semaines de traitement .

L'effet thérapeutique ne semble donc pas provenir du blocage de la recapture, mais plutôt de changements adaptatifs provoqués à la suite de ce blocage à long terme . Ces inhibiteurs de la recapture de sérotonine permettent après désensibilisation des autorécepteurs sérotoninergiques terminaux et somatodendritiques de faciliter la neurotransmission sérotoninergique (30) .

Parmi tous les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, mis à part les deux plus anciens, FLOXYFRAL ® et PROZAC ® (ils sont apparus entre 1986 et 1989), pour lesquels nous commençons à avoir du recul, les trois derniers sont apparus beaucoup plus récemment sur le marché et presque simultanément (1996) . Ces dernières molécules (DEROXAT ®, SEROPRAM®, et ZOLOFT ®) nous permettent toutefois d'avoir de l'espoir .

SPÉCIALITÉ	FORMES ET DOSAGES	DCI
FLOXYFRAL ®	comprimés à 50 ou 100 mg	fluvoxamine
PROZAC ®	gélules à 20 mg et solution buvable	fluoxétine
DEROXAT ®	comprimés à 20 mg	paroxétine
SEROPRAM ®	comprimés à 20 mg	citalopram
ZOLOFT ®	gélules à 50 mg	sertaline

Tableau n° IV : antidépresseurs à activité sérotoninergique

II.2.5.2. Avantages

L'apparition, dans l'arsenal thérapeutique de la dépression, de cette classe des inhibiteurs de la recapture de sérotonine a permis de transformer les modalités et les critères d'usage du traitement antidépresseur :

- La tolérance a été améliorée par rapport aux tricycliques (le traitement de référence, jusqu'à présent en milieu hospitalier) .
- La dose optimale est mieux connue que celle des tricycliques du fait de la nature de la relation dose-réponse (courbe en plateau pour les IRS et linéaire pour les tricycliques) .
- Moindre toxicité en cas d'ingestion massive .
- L'observance est meilleure car le schéma thérapeutique est simplifié (dose quotidienne en prise unique) .

Il est à noter que deux molécules récentes, la paroxétine et la sertaline, présentent l'avantage de ne pas nécessiter d'adaptation posologique chez le sujet âgé .

- Impact différent des tricycliques sur les fonctions cognitives .

L'évaluation des effets psycho-neuro-physiologiques (attention, vigilance, concentration, mémoire, performances intellectuelles, temps de réaction et de décision) est actuellement de mieux en mieux codifiée et permet d'objectiver les effets indésirables des antidépresseurs sur le système nerveux central ; elle semble en faveur des ISRS .

Dans les années 70, ces effets dits "latéraux" représentaient le seul moyen de classification des molécules antidépresseurs selon un axe à deux pôles : sédatifs ou stimulants ; cette classification n'est plus d'actualité depuis la mise à disposition des nouveaux antidépresseurs sélectifs et spécifiques (5) (22) (29) (35) (39) (41) (57) .

II.2.5.3. Inconvénients

- Sur le plan de la tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des tremblements, des nausées, des diarrhées, des insomnies, de l'agitation, et de la nervosité , souvent transitoires .

L'anorgasmie, aussi bien chez l'homme que chez la femme, et les troubles de l'éjaculation sont apparemment plus fréquents avec ces médicaments qu'avec les antidépresseurs tricycliques (surtout sous paroxétine) (7) .

Des cas d'hyponatrémie sous PROZAC ® ont également été rapportés, révélés par un syndrome confusionnel voire des convulsions, et ce particulièrement chez des personnes âgées ou traitées par diurétiques .

- Sur le plan des interactions médicamenteuses :

Chacun des IRS inhibe au moins une enzyme du système du cytochrome P450 (il faut donc être prudent lors d'un traitement concomitant avec carbamazépine, théophylline, antiarythmiques 1C .etc..), et tous les IRS augmentent la concentration sérique des antidépresseurs tricycliques coadministrés . Ainsi, si cette association ne se rencontre que dans des cas très précis de dépressions graves et résistantes, elle peut provoquer de nombreux effets indésirables (38) .

De plus, l'association d'un antidépresseur sérotoninergique avec un IMAO, sélectif ou non, ou avec du lithium peut être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique . Ce dernier se manifeste par l'apparition de symptômes pouvant être d'ordre psychique (agitation, confusion, hypomanie), moteur (myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité), végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie) ou digestif (diarrhées) .

Récemment, une interaction médicamenteuse à été décrite entre antidépresseurs sérotoninergiques et AVK, avec un risque hémorragique accru . Ce type d'association nécessite un contrôle du taux de prothrombine plus fréquent .

- Sur le plan pharmacocinétique :

Sur le plan des interactions médicamenteuses, comme sur le plan des intolérances, chacun des ISRS inhibe certaines voies enzymatiques faisant intervenir le cytochrome P450 .

La sertraline, semble présenter un apport parmi les IRS, du point de vue de son action minimisée sur les enzymes du cytochrome P450, ce qui la rend moins responsable d'interactions, toujours possibles dans cette classe médicamenteuse .

Il est à mentionner que le PROZAC ®, de part l'existence de métabolites actifs, possède une demi-vie très longue, ce qui accroît les risques d'interactions médicamenteuses, et peut être gênant en cas d'intoxication . Avec cette molécule, l'ajustement posologique, s'il est nécessaire , est également plus long et plus délicat à réaliser (11) (13) (34) (36) (50) (51) (55) (59) .

II.2.5.4. Pharmacovigilance

Nous évoquerons principalement deux molécules qui ont fait l'objet d'études de pharmacovigilance particulièrement soignées : la fluvoxamine et la fluoxétine, les autres médicaments étant de commercialisation trop récente .

Pour la fluvoxamine, ce sont les nausées, les vomissements et les sensations vertigineuses qui ont été les effets secondaires les plus fréquents (ils concernent environ 3% des malades) . Aucune évolution mortelle n'a été observée chez les 21 patients victimes d'un surdosage .

Une étude comparative versus clomipramine pendant 3 mois a été réalisée et a montré que les plaintes somatiques et les motifs de notification sont clairement distincts dans les deux

groupes de traitement, les nausées et les douleurs digestives étant les plus fréquentes sous fluvoxamine, les symptômes anticholinergiques sous clomipramine .

De même, la comparaison de cas de surdosage en fluvoxamine avec les données de la littérature internationale sur les surdosages d'antidépresseurs laisse penser que la toxicité cardiovasculaire et neurologique de la fluvoxamine est nettement moins importante que celle des tricycliques .

En ce qui concerne la fluoxétine, une étude regroupe les données des différents essais comparatifs avec 2938 patients soumis à cette molécule, 799 sous placebo ainsi que l'ensemble des effets notables signalés sur plus de 7500 patients traités par cette molécule . Cette étude a donc permis d'explorer les effets d'un surdosage, l'incidence des crises convulsives, des accidents cutanés ou cardiovasculaires, des syndromes de type grippal et des modifications biologiques observées sous traitement (phospholipidoses, enzymes hépatiques, toxicité hématologique) .

Les principaux résultats recueillis sont les suivants :

34 cas répertoriés de surdosage avec 2 décès (associations médicamenteuses) ; 14 cas de convulsions dont 7 à priori imputables au produit ; 3% d'éruptions cutanées (versus 4% pour les tricycliques et 2% pour le placebo) ; 14 cas (sur 5000 prescriptions) de l'association : "rash" cutané-arthalgies ; 0.5% d'élévation significative des enzymes hépatiques ; l'incidence des leucopénies très faible, non différente de celle des tricycliques ou du placebo .

Enfin, une étude particulière de la tolérance cardiaque a comparé les effets de la fluoxétine (312 patients inclus dans une étude comparative de 6 semaines) versus 165 patients traités par imipramine, 54 par amitriptyline, 56 par doxépine et 166 par placebo .

Contrairement aux tricycliques, la fluoxétine entraîne un léger ralentissement du rythme cardiaque, sans allongement de PR et de QRS et sans troubles du rythme (4 cas de blocs de branche dans le groupe de patients traités par tricycliques) .

L'ensemble de ces résultats plaide en faveur d'une moindre toxicité générale (et cardiovasculaire notamment) que celle des tricycliques . Les autres effets secondaires du produit, fréquents mais bénins sont dominés par les nausées, les céphalées, des troubles digestifs divers et des troubles du sommeil (46) .

Toutefois, un rapport officiel récent des autorités britanniques de pharmacovigilance a fait état de troubles extrapyramidaux (essentiellement des dystonies aiguës survenant dans les trois premiers jours de traitement) sous paroxétine, mais aussi sous fluvoxamine et fluoxétine. Ce même rapport a recueilli par ailleurs, 2 cas de syndrome de sevrage après arrêt de la paroxétine, spontanément déclarés pour 10000 prescriptions .

Trois autres observations de syndrome de sevrage ont été publiées . Là encore, il s'agit d'un effet indésirable commun à la fluoxétine et à la fluvoxamine ; son existence indique que l'arrêt doit toujours être progressif (7) (68) .

Les effets du PROZAC ® ont également fait l'objet d'une campagne médiatique très importante (en particulier aux Etats-Unis), en ce qui concerne la perte de poids de certains patients traités .

L'efficacité et la tolérance relativement bonne des ISRS font , à l'heure actuelle, passer les tricycliques en seconde intention dans le traitement de la dépression, tant en ambulatoire qu'en milieu hospitalier .

II.2.6. Les normothymiques

II.2.6.1. Les sels de lithium.

Ils restent le traitement de référence de la PMD dans la prévention des rechutes : lorsque l'indication est posée, ce traitement s'instaure en parallèle du traitement de l'accès . Les deux spécialités commercialisées sont présentées dans le tableau V .

Il est important toutefois de réaliser auparavant un bilan préthérapeutique complet comprenant, entre autre

- une mesure des taux d'hormones thyroïdiennes,
- un ionogramme sanguin et urinaire, une protéinurie, créatininémie,
- un test de grossesse,
- ECG, EEG,
- un bilan hépatique .

SPECIALITÉ	SELS	LISTE	FORMES
NEUROLITHIUM ®	Gluconate de lithium	II	ampoules buvables à 1 et 2 g
TERALITHE ®	Carbonate de lithium	II	comprimés sécables à 250 mg
TERALITHE LP ®	Carbonate de lithium	II	comprimés sécables à 400mg

Tableau n°V : Présentation des différentes formes commerciales des sels de lithium dans cette indication .

- Effets indésirables :

Les troubles endocriniens sont rencontrés le plus fréquemment : on peut observer une prise de poids de 4 kg en moyenne, ainsi qu'un goitre hypothyroïdien . La polyurie ou polydipsie sont également très courantes sous lithium .

De même, des troubles digestifs, ainsi que des éruptions cutanées peuvent apparaître . Enfin, des troubles neuropsychiques à type de tremblements ou de troubles mnésiques, ainsi qu'une sédation voire une léthargie peuvent se manifester .

- Contre-indications et interactions médicamenteuses :

- Grossesse et allaitement (le risque de la maladie d'Ebstein est accru jusqu'à la fin de l'organogénèse) .
- Insuffisance rénale même modérée .
- Toute association avec des diurétiques ou avec un régime hypo ou désodé est contre indiquée (du fait de l'élimination rénale compétitive entre le sodium et le lithium) . Il faudra également surveiller la coprescription d'AINS, car ceux-ci entraînent une rétention hydrosodée .

Lors de l'instauration de tout traitement par le lithium, il conviendra d'être très attentif aux différents signes de surdosage : nausées, tremblements, soif et troubles de l'équilibre, pouvant évoluer vers des troubles cardiaques en cas d'intoxication .

Ainsi, si le lithium est un médicament essentiel permettant de transformer la vie de très nombreux patients, sa prescription n'en reste pas moins délicate et son suivi doit être très rigoureux : le lithium appartenant à la classe des médicaments à marge thérapeutique étroite, des dosages réguliers devront être effectués (la concentration plasmatique efficace se situe entre 0.6 et 0.9 mmol/l pour le TERALITHE ® et entre 0.5 et 0.8 mmol/l pour la forme à libération prolongée ainsi que pour le NEUROLITHIUM ®, et les effets toxiques apparaissent au delà de 1mmol/l) (12) . La posologie sera à adapter en fonction des taux plasmatiques individuels .

II.2.6.2. La carbamazépine (TEGRETOL ®)

La carbamazépine est actuellement commercialisée sous différentes formes et différents dosages, représentés dans le tableau VI .

SPÉCIALITÉ	LISTE	FORMES
TEGRETOL ®	II	comprimés sécables à 200 mg ou suspension buvable
TEGRETOL LP ®	II	comprimés sécables à 200 et 400mg

Tableau VI : Les différentes formes commerciales de la carbamazépine .

Ce produit est présenté initialement comme une alternative au lithium lorsque celui-ci ne peut pas être prescrit .

En effet, cette molécule indiquée dans le traitement de crises d'épilepsies possède également une activité thymorégulatrice et antimaniaque bien démontrée dans les PMD .

Un bilan hépatique et un hémogramme devront être réalisés avant et durant tout le traitement, en raison du risque de toxicité médullaire et hépatique de ce médicament .

Sa marge thérapeutique est étroite (de 4 à 12 mg/l), la toxicité aiguë se manifestant pour des taux de 12 à 15 mg/l, avec risques de troubles cardiovasculaires et neurologiques .

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'une part, de la somnolence et d'autre part, des vertiges, des céphalées, de la diplopie voire une confusion et une agitation chez les personnes âgées .

Des éruptions cutanées allergiques ont été décrites (5 à 10 %), pouvant aller jusqu'au syndrome de LYELL .

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec cette molécule car elle agit également comme inducteur enzymatique . Toutefois, seule la prescription concomitante d'IMAO non sélectif est contre-indiquée .

II.2.6.3. Le valpromide (DEPAMIDE ®)

Cette molécule se présente sous forme de comprimés gastro-résistants dosés à 300 mg .

Le valpromide est souvent considéré comme une prodrogue de l'acide valproïque mais une partie du valpromide peut cependant être responsable d'une activité spécifique (14) .

Une numération des plaquettes, de la formule sanguine, un temps de prothrombine (TP), ainsi qu'un bilan hépatique doivent être réalisés avant la mise en route du traitement .

L'association à la carbamazépine est déconseillée car l'augmentation des taux plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine fait alors courir le risque de surdosage .

Le valpromide est doué d'une activité anticonvulsivante et sédative : il est souvent prescrit pour potentialiser l'action d'autres psychotropes faisant toutefois courir le risque d'une majoration d'un syndrome confusionnel .

En ce qui concerne la survenue d'effets secondaires et indésirables, la tolérance de ce produit est bonne lorsque celui-ci est prescrit seul . La survenue d'hépatopathie est exceptionnelle mais l'apparition de signes généraux (malaises, nausées, vomissements ...) doit faire évoquer le diagnostic (14) (12) .

II.2.7. Autres indications des antidépresseurs .

D'autres indications ont été plus récemment proposées pour les antidépresseurs, indépendamment de toute pathologie dépressive associée :

En psychiatrie, les antidépresseurs sont proposés dans :

- le trouble panique,
- l'agoraphobie,
- les phobies sociales,
- les troubles obsessionnels compulsifs (de fortes doses sont alors utilisées) .

- le stress post traumatique voire l'anxiété généralisée .

En pathologie générale, certaines indications sont proposées :

- céphalées et migraines vraies,
- akinésie de la maladie de Parkinson,
- narcolepsie et catalepsie,
- algies organiques majeures et résistantes aux traitements classiques (en particulier neurologiques et anticancéreux),
- prévention des crises algiques de l'angor,
- éjaculation précoce,
- énurésie (pour l'imipramine),
- dermatoses allergiques (pour l'amipriptyline, parfois même en usage local pour ses propriétés antihistaminiques) .

Les contraintes d'emploi des tricycliques conduisent souvent à privilégier dans ces indications la prescription des nouveaux antidépresseurs (23) (31) (67) .

II.3. PSYCHOTHERAPIE

II.3.1. Présentation

Il existe plusieurs types de psychothérapies codifiées :

- thérapie comportementale,
- thérapie cognitive,
- psychothérapie interpersonnelle,
- psychothérapie familiale,
- psychothérapie dynamique brève,
- psychothérapie analytique .

Ce type de prise en charge comporte plusieurs avantages : absence d'effets secondaires physiologiques ; efficacité possible chez certains patients non répondeurs aux thérapeutiques biologiques ; possibilité théorique de favoriser la prévention des récurrences par une meilleure compréhension et/ou l'évitement des situations favorisant une rechute .

Lors d'un épisode dépressif aigu d'intensité légère ou modérée, une prise en charge psychothérapeutique isolée peut être envisagée lorsque le patient préfère cette approche thérapeutique . Cette stratégie n'est pas recommandée chez les patients présentant une intensité sévère des troubles et/ou la présence de symptômes psychotiques ou mélancoliques . La plupart des techniques psychothérapeutiques semblent avoir une efficacité équivalente . Lors de la phase aiguë, l'association chimiothérapie-psychothérapie doit être envisagée dans certains cas :

- symptômes dépressifs chroniques ou rémission de mauvaise qualité antérieure à l'épisode actuel,
- efficacité partielle de chacun des deux traitements administrés isolément,
- antécédents de difficultés psychosociales,
- mauvaise observance antérieure au traitement .

Pour les autres patients, une psychothérapie est entreprise si les difficultés psychologiques ou relationnelles persistent après rémission de l'épisode aigu .

En effet, l'altération du fonctionnement psychosocial peut favoriser la pérennisation des symptômes dépressifs tels qu'une mauvaise estime de soi ou des idées pessimistes .

La psychothérapie comme traitement unique de la phase de maintenance n'est pas recommandée . Elle peut s'envisager dans le cas où le patient, pour des raisons médicales doit éviter toute chimiothérapie . L'efficacité de l'association chimiothérapie-psychothérapie a surtout été vérifiée chez des patients unipolaires .

Les troubles dysthymiques chroniques sont souvent associés à des difficultés sociales et relationnelles, à un taux élevé de rechutes dépressives majeures . Ces patients expriment souvent leur besoin d'assistance pour la maîtrise de leurs difficultés psychologiques et socioprofessionnelles . Cet ensemble de particularités confère toute sa valeur à la prise en charge psychothérapeutique des dysthymiques.

Selon certains auteurs, la psychothérapie ne serait à entreprendre, vu son coût, qu'en cas d'échec de deux traitements antidépresseurs différents (63) .

II.3.2. Méthodes

Le thérapeute, actif, met l'accent sur les problèmes concrets et actuels du patient . Il se sert de techniques comportementales et cognitives dont le but est d'apprendre au patient à tester ses pensées automatiques comme ses postulats dépressogènes aussi bien au cours de séances de psychothérapies qu'au cours d'épreuves de réalité dans la vie de tous les jours . C'est une thérapie structurée où le thérapeute et le patient se mettent d'accord sur un agenda de séances précisant le ou les thèmes à aborder . Le style de la thérapie, directif, met l'accent sur une relation de collaboration .

II.3.2.1. Techniques cognitives

Le thérapeute met à jour progressivement les contenus dépressogènes des monologues intérieurs en questionnant le patient, lors de moments de fortes émotions . Il peut utiliser aussi un jeu de rôle reproduisant des situations génératrices de sentiments dépressifs . Peu à peu apparaissent des thèmes récurrents qui s'organisent sous forme de postulats, discutés avec le patient au cours des séances . De nombreuses techniques de modification des postulats existent . Il s'agit de permettre au patient submergé par l'aspect dépressif, dominé par des pensées irrationnelles, de déplacer ses distorsions par des réponses plus en rapport avec la réalité .

II.3.2.2. Techniques comportementales

Dès le début de la thérapie le patient reçoit un programme des activités destiné à augmenter le nombre de situations où il peut prendre du plaisir ou montrer son efficacité . Des tâches spécifiques destinées à lui permettre de tester par des épreuves de réalité l'inanité de ses postulats défaitistes sont prescrites à la fin de chaque séance . Le jeu de rôle et d'autres techniques comportementales peuvent être utilisés pour le préparer à affronter la réalité . La thérapie se termine par un programme de maintenance . Le patient est revu de mois en mois durant 6 mois, puis 2 fois par semestre après la thérapie (65) .

II.4. ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE

Le regain d'intérêt pour les ECT trouve son origine dans les limites d'efficacité des psychotropes, lors de dépressions sévères ou résistantes .

Les centres hospitaliers généraux sont plus enclins que les centres hospitaliers spécialisés à pratiquer des ECT . La proximité d'un plateau technique, une plus grande médicalisation, ainsi que l'obligation légalement, de présence d'un anesthésiste lors des séances contribuent pour une part à expliquer ce constat .

II.4.1. Indications formelles

Elles sont guidées par le souci d'une réponse rapide, puissante, motivée par l'état clinique médical ou psychiatrique, des idéations, des projets ou des actes suicidaires nécessitant une constante observation voire une contention, un isolement ou une alimentation parentérale .

L'ECT constitue dans ce cas une véritable mesure de sauvegarde vitale . Contrairement à l'opinion parfois émise, une grande altération de l'état général consécutive à un trouble mélancoliforme (inanition, cachexie) est une indication impérative de pratiquer d'urgence des ECT . Attendre la dernière extrémité pour préconiser les ECT est parfois le plus sûr moyen de ne pas les utiliser à temps, le patient n'ayant pas pu résister .

Les traitements psychotropes recèlent des risques iatrogènes souvent plus gênants chez le sujet âgé que les effets secondaires des ECT (troubles mnésiques pouvant parfois être importants) . Les positions officielles sur la sécurité relative des psychotropes et des ECT doivent être reconsidérées .

L'utilisation fréquente des neuroleptiques en cas d'agitation anxieuse, dans une visée sédative, est génératrice, surtout chez le sujet âgé, de problèmes dystoniques ou dyskinétiques, sans parler du risque de dyskinésies tardives .

Les antidépresseurs de seconde génération, bien qu'étant moins dangereux que les tricycliques entraînent des complications à type de confusion . D'autre part, certains composés peuvent induire de la confusion ainsi que des complications hématologiques ou une dépendance .

Tous ces risques doivent être évalués dans la décision de mise en route d'un traitement chimiothérapique ou d'une cure d'ECT, dont l'ensemble des auteurs ont confirmé la sécurité d'utilisation en particulier chez le sujet âgé .

Des antécédents de mauvaise réponse à un traitement chimiothérapique bien conduit à des doses et des durées suffisantes sont également une incitation pour proposer d'emblée une cure d'ECT .

Des antécédents de bonnes réponses aux ECT lors d'épisodes préalables identiques, doivent faire opter pour les ECT en première intention, toujours dans le souci de diminuer au plus vite l'intensité de la douleur morale, les risques suicidaires inhérents à tout état dépressif, surtout s'il est sévère, de raccourcir la durée de l'épisode, diminuant ainsi l'impact socio-économique du coût de la maladie .

Enfin, la préférence ou la demande du patient, lorsqu'elle correspond à une bonne indication, est une option prioritaire sur les autres démarches thérapeutiques (63) .

II.4.2. Restrictions d'utilisation

A la suite de séances de sismothérapie, les troubles mnésiques sont constants, même s'ils sont relativement transitoires .

Les contre-indications de la sismothérapie doivent également être rappelées : ce sont celles liées à l'anesthésie générale et aux curares .

On pourra mentionner :

- les troubles cardiovasculaires tels l'hypertension artérielle non contrôlée, les troubles du rythme ...,
- les troubles neurologiques comme l'épilepsie , les tumeurs cérébrales,
- les troubles oculaires et notamment le glaucome par fermeture de l'angle ou le décollement de rétine,
- une myasthénie,
- une insuffisance respiratoire sévère .

L'ECT peut également provoquer un virage brutal de l'humeur (12) .

II.4.3. Efficacité et stabilité des résultats thérapeutiques

L'efficacité immédiate de l'ECT utilisée à titre curatif est bien établie aujourd'hui avec des résultats positifs dans 85 à 90% des cas .

Le problème est moins celui de la guérison d'un épisode dépressif que le maintien d'un état euthymique, à l'abri des rechutes précoces et des récives plus tardives . La mise en place de traitements préventifs est essentielle . Le relais par les médicaments antidépresseurs est la règle au décours d'un épisode dépressif, qu'il ait été traité par ECT ou par chimiothérapie . Si la poursuite d'un traitement médicamenteux antidépresseur qui a guéri l'épisode dépressif ne pose plus de problème, il n'en n'est pas de même pour les traitements instaurés au décours d'une cure réussie d'ECT .

La décision de pratiquer des ECT fait parfois suite au constat d'échec de médicaments correctement administrés . A l'issue de la cure, il est aujourd'hui admis qu'il convient de proposer une autre classe de médicaments antidépresseurs, et à mode d'action différent, que celle qui a échoué avant les ECT . La théorie selon laquelle les ECT pourraient rendre efficace un médicament qui ne l'était pas est remise en cause .

Le développement des neurosciences, de la biologie moléculaire, de l'imagerie cérébrale permettra peut-être dans les prochaines années de percer le mystère de cette "vieille thérapeutique du futur" en élucidant ses mécanismes d'action intimes et en établissant plus formellement ses indications spécifiques (63) .

II.5. CONSENSUS SUR LE TRAITEMENT ?

II.5.1. Durée du traitement . Quand arrêter ?

A la suite d'un traitement antidépresseur, lorsque l'état dépressif s'est amendé, la question se pose de savoir quelle doit être la durée du traitement : De nombreux patients veulent interrompre leur traitement car ils se sentent améliorés ou se plaignent d'effets secondaires . Les réponses à ces questions sont liées essentiellement à la forme clinique de l'état dépressif . Tout traitement antidépresseur comporte trois phases : le traitement d'attaque, le traitement d'entretien et le traitement prophylactique au long cours . Même lorsqu'un état dépressif a été sensible à un traitement antidépresseur curatif bien conduit, la règle est de prolonger le traitement médicamenteux .

Deux cas sont à différencier :

Tout d'abord, dans le cas d'un traitement d'entretien, la poursuite du traitement antidépresseur a pour but de prévenir une rechute éventuelle . En effet, la probabilité pour un déprimé de faire une rechute varie selon l'intensité de l'épisode initial mais il a été établi que 65% des patients dysthymiques présentent sur un an des éléments symptomatiques plus ou moins nets indiquant une rechute .

Dans le cas d'un traitement prophylactique, son rôle est d'éviter l'apparition de nouveaux épisodes dépressifs ou d'en réduire leur durée (15) .

II.5.1.1. Durée du traitement d'entretien

Le risque de rechute est maximal, nous l'avons vu, dans les huit semaines suivant la disparition des symptômes dépressifs . Il est en fait recommandé, en cas d'épisodes dépressifs majeurs de maintenir un traitement d'entretien pendant seize à vingt semaines après la disparition totale des symptômes dépressifs .

Dans le cas de dépressions récurrentes chez des patients unipolaires, le traitement devra être poursuivi un an à une posologie correspondant à la moitié de celle efficace en phase aiguë .

Dans le cas de dépressions récurrentes mais non endogènes, il n'y a pas de règle quant à la durée du traitement d'entretien et le médecin devra juger de la poursuite ou non d'un tel traitement en fonction de nombreux facteurs tels l'âge, la fréquence et la gravité des épisodes précédents .

La prescription d'un traitement d'entretien à la suite d'un cure de sismothérapie est essentielle, la stabilité des résultats à moyen et long terme de l'électroconvulsivothérapie n'étant pas très satisfaisante .

II.5.1.2. Durée du traitement prophylactique

Dans les dépressions bipolaires, le traitement préventif repose sur la prescription de sels de lithium au long cours . L'utilisation d'antidépresseurs dans ce cas n'est pas sans risque : en effet ils peuvent faciliter les virages maniaques voire même provoquer une accélération des cycles .

Dans les dépressions unipolaires, les antidépresseurs peuvent être prescrits pour une durée supérieure à un an si les épisodes dépressifs sont fréquents ou dans les cas d'antécédents familiaux de psychose maniaco-dépressive . (Il est d'ailleurs préconisé d'associer des sels de lithium aux antidépresseurs dans les cas personnels d'hypomanie ou d'antécédents familiaux, ceci afin d'éviter la survenue d'un virage maniaque) .

Ce peut être également un moyen pour le prescripteur de maintenir un suivi thérapeutique pour un malade isolé, peu sensible à l'analyse des symptômes précoces de récurrence (15) .

II.5.1.3. Dépressions chroniques et résistantes

Une dépression est dite résistante lorsqu'elle persiste au delà de six mois et ce, malgré des traitements à posologies et durées suffisantes (deux traitements antidépresseurs différents doivent avoir été tentés) .

Une dépression est nommée chronique lorsqu'elle se prolonge depuis plus de deux ans et que sa symptomatologie n'est pas suffisamment marquée pour répondre aux critères de dépression majeure .

En pratique, si devant la persistance de troubles dépressifs mineurs mais prolongés la règle est de prescrire de petites doses d'antidépresseurs au long cours, on connaît mal les fondements objectifs de cette démarche .

Si les antidépresseurs administrés à faible dose exercent une action pharmacologique authentique, des mécanismes d'action plus fins, encore inconnus, sont sans doute responsables des effets cliniques observés .

De plus, on ne peut faire abstraction de la dimension relationnelle et la prolongation de la prescription peut n'avoir d'autre objectif que de maintenir un lien thérapeutique avec le patient, à moins qu'elle ne résulte de la "pression" du patient (4) (8) (40) (54) .

II.5.1.4. Arrêt du traitement

II.5.1.4.1. Modalités de l'arrêt

Lorsque la dépression a été majeure, l'arrêt du traitement antidépresseur ne peut se décider qu'après une période totalement asymptomatique de quatre à cinq mois . Au moindre symptôme dépressif même léger durant cette période, le traitement devra être prolongé d'autant .

Quoiqu'il en soit, l'arrêt sera toujours très progressif, par paliers successifs avec retour au palier antérieur si les symptômes réapparaissent .

Après l'arrêt du traitement, la surveillance du patient devra être tout particulièrement renforcée durant six à huit semaines .

Dans le cas de dépressions bipolaires, le traitement préventif doit se poursuivre plusieurs années et son arrêt ne pourra se décider qu'en fonction de facteurs tels l'évolution de la maladie, le contexte socio-familial dans lequel se trouve le patient, et de la capacité du sujet à poursuivre ou non le traitement .

En pratique, l'arrêt peut se produire après une période asymptomatique couvrant trois ou quatre cycles (dont la durée est extrapolée à partir de celle des épisodes antérieurs) . Là encore, l'arrêt du traitement antidépresseur se conduira par paliers dégressifs, l'arrêt des sels

de lithium pouvant être, lui, plus rapide . Il est alors important que le sujet, ainsi que son entourage, soit formé à reconnaître les premiers symptômes d'une récurrence .

II.5.1.4.2. Evaluation du risque de dépendance et de sevrage

Le caractère progressif de la diminution posologique vise à prévenir un possible syndrome de sevrage . Celui-ci a surtout été observé avec les antidépresseurs imipraminiques prescrits à fortes doses .

La découverte de symptômes de sevrage à l'issue de l'arrêt d'un traitement antidépresseur pose le problème de la dépendance physique et/ou psychique de telles molécules .

Il a ainsi été observé que les IMAO classiques, de part leurs propriétés stimulantes plus importantes que celles des tricycliques, faisaient plus souvent l'objet de conduites toxicomaniaques .

En ce qui concerne la fluoxétine où un cas de dépendance a été répertorié, il convient de rappeler le manque de données concernant ces nouvelles molécules alors que l'on observe de plus en plus de cas de dépendance des patients à ces médicaments . Si le phénomène de dépendance est bien connu sous SURVECTOR ®, il est toutefois très difficile de prévoir l'existence d'une dépendance à un psychotrope nouveau, car, lors de protocoles d'études au long cours, il est très délicat de différencier un syndrome de sevrage d'un phénomène de rebond .

En résumé, il reste encore quelques interrogations concernant la durée optimale d'un traitement antidépresseur d'entretien, celui-ci ne devant toutefois pas être inférieur à vingt semaines .

Les modalités de l'arrêt sont en revanche simples, la diminution posologique par paliers successifs permettant d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage (15) .

II.5.2. Différentes stratégies thérapeutiques en fonction du terrain :

II.5.2.1. Dépression chez les enfants et adolescents

On peut se poser trois questions en ce qui concerne l'âge auquel peut être débuté un traitement antidépresseur :

- Quelles sont les différences pour la prescription chez l'enfant par rapport à l'adulte ?
- Existe-t-il des facteurs développementaux notamment dans le domaine de la pharmacocinétique et de la pharmacobiologie, pour expliquer les différences ou les similarités ?
- Enfin, traiter jeune est-il utile ?

Il existe un contraste entre, d'une part, une prescription qui n'est pas exceptionnelle et, d'autre part, un extraordinaire manque d'études . Peu de molécules antidépresseuses ont l'AMM chez l'enfant, ce qui signifie que respecter le cadre prévu par ces indications officielles entraîne le risque de se priver de molécules qui semblent intéressantes pour l'enfant ou l'adolescent .

Il y a, chez l'enfant, plusieurs indications pour les antidépresseurs : d'une part, celles qui découlent de celles de l'adulte comme les troubles dépressifs, et d'autre part certaines indications spécifiques comme l'énurésie et l'hyperactivité (20) .

La cinétique des antidépresseurs varie beaucoup tout au long du développement . Chez l'enfant, la résorption est très rapide et la demi vie plasmatique très raccourcie par rapport à celle de l'adulte, ce qui impose non seulement un ajustement posologique, mais aussi un ajustement du nombre de prises .

Les effets des antidépresseurs sont donc plus précoces à se manifester mais moins durables dans le temps . De même, les effets secondaires se manifestent rapidement dès l'institution du traitement pour régresser progressivement .

La pharmacocinétique permet également d'expliquer les importants problèmes de tolérance rencontrés chez l'enfant .

Il faut également prendre en compte la très forte variabilité interindividuelle chez l'enfant, qui, en pratique, conduit à surveiller attentivement les taux plasmatiques (20).

L'obstacle essentiel dans le domaine de la prescription est la crainte d'effets secondaires, notamment sur l'apprentissage et la cognition : les effets retrouvés chez l'enfant sont identiques à ceux décrits chez l'adulte avec les tricycliques (sommolence, effets anticholinergiques, effets cardiaques à type de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire,...) . La tolérance psychologique à ces effets secondaires paraît jouer un rôle primordial dans la compliance globale au traitement et l'environnement familial doit être pris en compte (21) .

Lorsque la dépression est modérée, la psychothérapie peut en être le traitement initial . Toutefois, il apparaît évident que si l'enfant ne répond pas à ce type de traitement, il faudra y ajouter un traitement médicamenteux . L'association de ces deux thérapies est tout à fait potentialisatrice : en effet, leurs actions respectives se complètent car sont situées à des niveaux d'organisation différents de la symptomatologie dépressive .

Lorsque la dépression est sévère ou durable, si le risque de tentative de suicide est important ou lorsqu'il existe un retentissement grave au niveau scolaire, la chimiothérapie s'impose en première intention .

Dans le cas d'autres troubles tels que l'anxiété ou les troubles de conduite associés à la dépression; qui peuvent conduire à une aggravation de la dépression, un traitement antidépresseur en première intention peut être indiqué . Il en est de même s'il existe des antécédents familiaux de dépressions chez l'un des parents du premier au deuxième degré, car ceci pourrait constituer un facteur supplémentaire de récurrence .

Il est dans tous les cas important d'initialiser le traitement en milieu hospitalier, afin de pouvoir établir rapidement la posologie optimale ainsi que surveiller l'apparition des effets indésirables, et ce, d'autant plus que la forme de la dépression est sévère et que le risque suicidaire est présent .

Il n'existe pas de molécules réservées à l'adolescent et relativement peu de molécules possèdent l'AMM pour cette tranche d'âge (clomipramine, imipramine, amitriptyline, miansérine, maprotiline, ..) . Toutefois, l'utilisation d'antidépresseurs de génération récente tels les IMAO sélectifs (toloxatone) ou des molécules comme la fluoxétine ou fluvoxamine, de par leur plus grande spécificité d'action et leur meilleure tolérance, pourraient s'avérer particulièrement intéressantes .

La prescription d'un traitement au long cours est restreint aux psychoses maniaco-dépressives avérées, lorsqu'il existe des antécédents de troubles maniaques ou dépressifs chez l'adolescent ou bien lorsque le risque de rechute reste important .

La posologie est à adapter en fonction de chaque individu et après une étude soigneuse de la balance bénéfices attendus-effets indésirables .

Dans tous les cas, il ne faudra pas tomber dans le piège de prescrire une posologie insuffisante qui, tout en ne permettant pas une réelle efficacité, ne supprimera pas pour autant l'apparition d'effets secondaires . Il est également préférable de fractionner les posologies en deux prises (matinale et vespérale) afin d'éviter les variations importantes des taux plasmatiques au cours du nyctémère .

Pour conclure, le manque d'études et de données concernant l'utilisation d'antidépresseurs lors de dépressions survenant chez l'enfant ou l'adolescent est en opposition avec la fréquence de ce type de troubles ainsi que leur utilisation par les cliniciens, et ce ne sera qu'à la suite d'essais thérapeutiques que leur place dans les stratégies thérapeutiques pourra être clairement définie, même si leurs indications doivent rester restreintes (21) .

II.5.2.2. Dépression chez les schizophrènes

Des études prospectives d'association de fluoxétine avec des neuroleptiques ont été réalisées dans une perspective de mise à l'épreuve de la théorie qui veut que les symptômes négatifs de la schizophrénie puissent être améliorés par les agonistes sérotoninergiques .

Les auteurs concluent à une amélioration significative des symptômes dépressifs ainsi que des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie .

Dans cette étude, il n'a pas été constaté d'effets secondaires gênants et il n'y a eu aucun cas de reprise ou d'aggravation du délire .

L'efficacité des antidépresseurs a donc été prouvée, mais il convient toutefois de déterminer quels patients présentent une comorbidité dépression-schizophrénie . (10) (28) .

II.5.2.3. Dépression chez les personnes âgées

La dépression qui apparaît chez le sujet âgé comporte certaines caractéristiques : son évolutivité et sa tendance à la chronicité nécessitent une prise en charge immédiate au niveau psychologique et chimiothérapeutique .

De plus, il faudra évaluer, chez des sujets souvent polymédicamentés, la balance efficacité-risques toxiques et effets indésirables . Les posologies utilisées devront également être révisées à la baisse en cas d'insuffisance rénale (souvent chronique au delà de 65 ans) .

Ainsi, l'antidépresseur choisi devra posséder le moins d'effets secondaires possibles, avoir une faible toxicité, tout en ayant une action rapide . Tous ces critères sont généralement satisfaits par les antidépresseurs de seconde génération qui doivent d'ailleurs être prescrits en première intention . Toutefois, en cas d'efficacité insuffisante, le prescripteur pourra être contraint d'employer la classe des tricycliques . Dans ce cas, il faudra, d'une part, vérifier l'absence d'un adénome prostatique ou d'un glaucome et choisir un antidépresseur ayant le moins d'effets anticholinergiques possible (43)(57) .

En ce qui concerne la classe des IMAO, bien qu'ils possèdent une bonne tolérance myocardique, ils ne devraient pas être prescrits, en raison des interactions médicamenteuses ainsi que des brusques variations tensionnelles qu'ils peuvent provoquer . Seule la toloxatone peut être employée sans précautions particulières (57) .

II.5.2.4. Traitement de la PMD

Il convient de distinguer :

- le traitement des accès qui visera à guérir l'accès, d'une part par un traitement d'attaque, qui permettra d'obtenir une rémission symptomatique complète et d'autre part, par un traitement de consolidation ayant, lui, pour objectif d'éviter toute rechute (liée à l'épisode initial) .
- le traitement prophylactique qui s'attachera à éviter l'apparition d'un nouvel accès indépendant du précédent .

Le traitement de l'accès dépressif fait appel :

- à la sismothérapie, dans les formes graves ou dans les formes résistantes aux antidépresseurs (à raison de 6 à 12 séances en moyenne, soit 2 à 3 séances par semaine) .
- aux antidépresseurs .

En milieu hospitalier, classiquement, ce sont les imipraminiques qui sont utilisés . Selon la forme de l'accès, peuvent être rajoutés un neuroleptique ou un anxiolytique . La consolidation est obtenue par un traitement antidépresseur qui doit se prolonger pendant une période minimale de 4 mois .

Le traitement de l'accès maniaque doit, dans la grande majorité des cas, être réalisé en milieu hospitalier . Le traitement d'attaque fait appel aux neuroleptiques, en injectable, pendant la première semaine avec relais per os dès que possible (la consolidation par neuroleptiques sera poursuivie, par la suite, 3 à 4 mois) .

Le lithium et la carbamazépine peuvent être prescrits en association avec les neuroleptiques : en effet, leur délai d'action est d'environ une semaine .

Dans les cas d'épisodes de faible intensité, ils peuvent être utilisés en monothérapie . Ils seront également poursuivis à la fois comme traitement de consolidation et comme traitement prophylactique .

Là encore, l'ECT peut être employée dans le cas de résistance à la chimiothérapie .

Enfin, en ce qui concerne le traitement prophylactique, ce sont classiquement les **sels de lithium** qui constituent le traitement de référence . L'augmentation de la posologie doit être progressive après bilan préthérapeutique complet (électroencéphalogramme, électrocardiogramme, ionogramme, T3, T4, ...) et accompagnée de dosages fréquents, surtout dans le cas d'introduction d'une nouvelle molécule .

La **carbamazépine** trouve sa place dans le traitement prophylactique dans le cas de contre-indications ou de résistance au lithium, ou bien lorsque la PMD est à cycles rapides (12).

Toutefois, en milieu hospitalier, des études montrent clairement que la carbamazépine est dans 60% des cas prescrite en première intention : elle ne fait plus aujourd'hui figure de simple alternative au lithium . Elle peut parfois même lui être associée bien que cette association soit déconseillée dans le VIDAL ®, pour cause de neurotoxicité (69) .

Le **valpromide** est le traitement de seconde intention, en cas d'échec du lithium, il peut lui être proposé en association, voire en alternative . L'avantage du valpromide réside dans le fait que les contre-indications qui lui sont rattachées sont limitées à la grossesse . Sa tolérance est par ailleurs très bonne (14) .

Des **séances d'électroconvulsivothérapie** sont également une alternative thérapeutique pour les patients non répondeurs à la chimiothérapie ou rechutant fréquemment et pour lesquels la sismothérapie s'est avérée efficace (12) .

II.5.3. Association d'antidépresseurs

D'après les premiers résultats d'une enquête épidémiologique, il existe un contraste saisissant entre la pratique clinique, où les associations d'antidépresseurs représenteraient un tiers des prescriptions dans le traitement des patients déprimés, et le manque d'études sur ces associations dans la littérature .

Selon le docteur J.P.CHABANES, l'association d'antidépresseurs doit tout d'abord être différenciée d'une simple adjonction de médicaments devant certains symptômes, et sans tenir compte des traitements antérieurs .

L'association est une combinaison de deux molécules différentes, fissent-elles de la même famille, dans des situations où une seule molécule ne peut couvrir tout le champ symptomatologique . La cohérence doit être réelle, tant sur le plan clinique que pharmacologique .

La monothérapie n'est pas toujours satisfaisante en ambulatoire ; en effet, au vu du délai d'action des antidépresseurs, le patient traité ne voit pas sa symptomatologie s'améliorer lors des premières semaines de traitement et c'est à ce moment que survient le risque d'automédication par tranquillisants .

Une association de deux antidépresseurs peut permettre d'améliorer le confort du sujet déprimé car la totalité de la symptomatologie pourra être couverte par l'action non strictement antidépressive des différentes molécules . Ainsi, lorsque le patient se plaindra de troubles du sommeil par exemple, on pourra associer un antidépresseur sédatif à un autre plus stimulant, ce qui permettra de répondre à l'attente du patient tout en renforçant la posologie globale d'antidépresseur .

De même, lors de dépressions à composante anxieuse importante, pour éviter les désagréments provoqués par un antidépresseur sédatif prescrit seul, à type de ralentissement moteur, il sera recommandé d'associer des doses inférieures d'antidépresseur sédatif avec un antidépresseur stimulant pour combattre l'anxiété sans toutefois provoquer une sédation trop invalidante . Là encore, cette combinaison paraît mieux indiquée que la prescription seule d'un antidépresseur stimulant, faisant alors courir le risque de réactiver l'anxiété .

Chez les déprimés 'difficiles', incomplètement améliorés par un seul antidépresseur à dose efficace, il est judicieux d'associer un deuxième antidépresseur avant de changer complètement le traitement (27) .

Toutefois cette discussion ne s'applique pas aux IMAO, pour lesquels toute association avec d'autres antidépresseurs (tels les imipraminiques, l'amineptine, la miansérine ou la nomifensine) est contre-indiquée par les fabricants car pouvant être très toxique sans amener d'intérêt particulier .

Association d'antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques dans la dépression résistante

L'observation clinique met en évidence l'efficacité supérieure des associations d'antidépresseurs spécifiques (type IRS) avec les tricycliques (caractérisés par leur action "multirécepteur ") par rapport à la monothérapie . Par ailleurs, il est peu probable que la dépression soit la conséquence du dysfonctionnement d'un seul système de récepteurs, ce qui permettrait d'en conclure que les systèmes noradrénergique et sérotoninergique interagiraient certainement de façon très étroite, le système sérotoninergique étant facilité par la régulation des récepteurs bêta adrénergiques .

L'action des antidépresseurs passerait donc plutôt par une régulation des récepteurs que par la simple augmentation de la disponibilité du neurotransmetteur qu'ils provoquent, ce qui était considéré comme leur effet principal dans la perspective classique (62)(33) .

De la théorie à la pratique, on peut se rendre compte de la difficulté de traiter la dépression . Les RMO sur ce sujet sont actuellement en cours d'élaboration .

Après un stage en milieu hospitalier psychiatrique, qui permet de donner un aperçu de la prescription des antidépresseurs, il peut être constaté une forte augmentation de prescription des ISRS par rapport aux tricycliques .

Par la suite, le stage officinal a été mis à profit pour étudier la prescription des antidépresseurs sérotoninergiques en ambulatoire .

III. ENQUETE EN OFFICINE A GRENOBLE

OBJECTIF :

Analyse des prescriptions d'antidépresseurs sérotoninergiques à partir des ordonnances de patients traités en ambulatoire .

III.1. METHODE :

L'enquête a été réalisée en pharmacie d'officine, à GRENOBLE, et s'est déroulée sur 3 mois consécutifs, de février à avril 1996 .

Elle a consisté, avec l'aide du personnel de l'officine, à relever toutes les ordonnances mentionnant un inhibiteur spécifique de la recapture de sérotonine : FLOXYFRAL ®, PROZAC ®, DEROXAT®, SEROPRAM ®, ainsi que celles mentionnant le STABLON ® .

Sur ces ordonnances, les différents critères ayant retenu notre attention furent :

- le sexe et l'âge des patients,
- l'origine des prescriptions (émanait elle d'un psychiatre ou d'un généraliste ?),
- la nature de l'antidépresseur prescrit, sa posologie,
- ses éventuelles associations avec d'autres classes médicamenteuses .

Précisons que n'ont été retenues que quelques classes médicamenteuses principalement celles pouvant avoir un rapport avec la dépression :

- les psychotropes (hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques) .
- les médicaments de la sphère cardiaque (anti-hypertenseurs, médicaments de l'angor, anti-arythmiques ...) .
- les antalgiques .
- les médicaments de la sphère gastrique (anti-histaminiques H2) .
- les anticancéreux .
- les médicaments correcteurs d'une hyper ou hypothyroïdie .
- les médicaments du sevrage alcoolique .
- les antidépresseurs .
- les médicaments relevant du traitement d'une PMD : TEGRETOL ®,

DEPAMIDE ® ...

L'analyse des résultats s'est effectuée grâce à une base de données EPI INFO version 5.01b .

III.2. RESULTATS :

III.2.1. Population

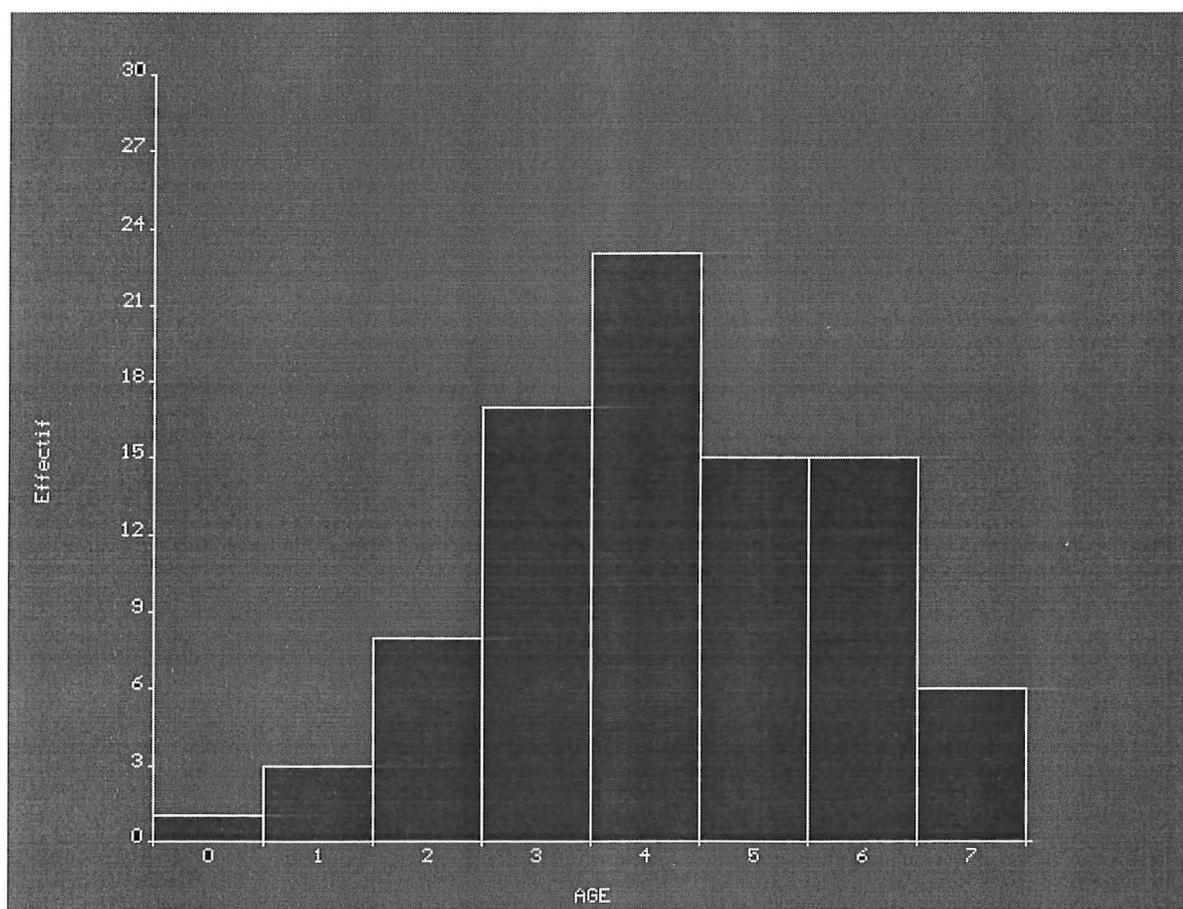
L'échantillon est constitué de 88 ordonnances, recueillies de façon exhaustive .

La population concernée est composée d'une majorité de femmes (76%) .

De façon globale, pour près de 40% des prescriptions, la population atteinte est comprise entre 40 et 60 ans, avec une fréquence maximum pour la tranche d'âge allant de 50 à 59 ans . Les chiffres restent également assez hauts pour une tranche d'âge de 60 à 79 ans (cf. graphique n°1) .

Il est à noter qu'une prescription d'IRS a été faite pour un enfant de 15 ans .

On peut faire une distinction entre hommes et femmes quant à la tranche d'âge principalement touchée dans ces deux catégories : dans la population masculine, le maximum des personnes dépressives se situe entre 30 et 49 ans, alors que dans la population féminine, il existe un certain décalage, le pic se situant entre 50 et 60 ans .



Graphique n°1 : Répartition de la population en fonction des différentes tranches d'âge

0 : Population de moins de 20 ans .

1 : Population de 20 à 29 ans .

2 : Population de 30 à 39 ans .

3 : Population de 40 à 49 ans .

4 : Population de 50 à 59 ans .

5 : Population de 60 à 69 ans .

6 : Population de 70 à 79 ans .

7 : Population de plus de 80 ans .

III.2.2. Prescripteurs

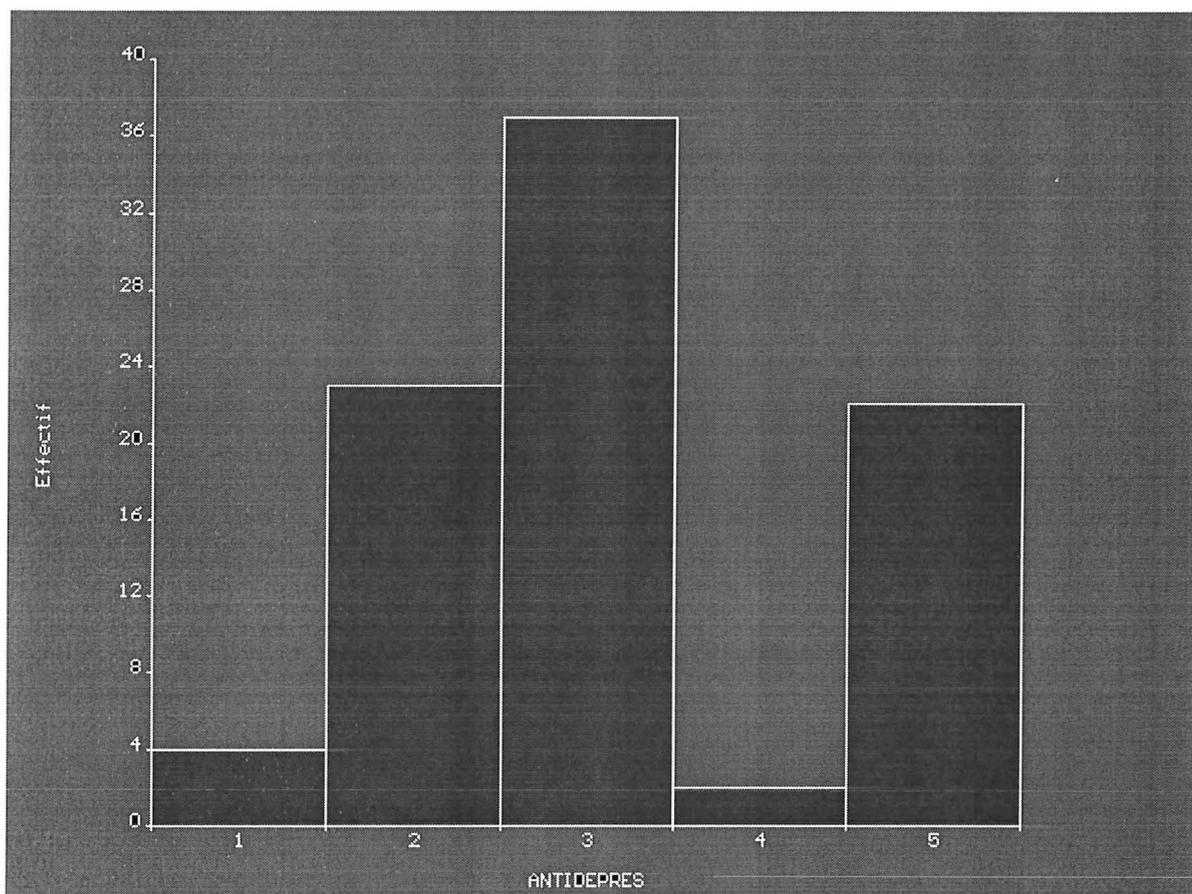
Parmi les ordonnances étudiées, une large majorité relèvent des généralistes (72%) .

III.2.3. Prescription d'antidépresseurs sérotoninergiques :

Le PROZAC ® arrive en tête du palmarès (37%), viennent ensuite, le STABLON ® (23.5%) et le DEROXAT ® (22.5%) (cf graphique n°2 et tableau VII) .

Antidépresseur	pourcentage de prescription chez les hommes	pourcentage de prescription chez les femmes	pourcentage de généralistes	pourcentage de psychiatres
FLOXYFRAL ®	0	6	4.6	3.8
STABLON ®	28.7	25.4	35.4	0
PROZAC ®	28.5	46.3	40	53.8
SEROPRAM ®	0	3	0	7.7
DEROXAT ®	42.8	19.3	20	34.7

Tableau n°VII : Fréquence de la prescription d'antidépresseurs selon le sexe des patients et le prescripteur .



Graphique n°2 : Fréquence de prescription de chaque antidépresseur

- 1 : FLOXYFRAL ®
- 2 : STABLON ®
- 3 : PROZAC ®
- 4 : SEROPRAM ®
- 5 : DEROXAT ®

Dans la population féminine, il semblerait que le PROZAC ® reste le plus prescrit, suivi du STABLON ®. En revanche, dans la population masculine, ce serait le DEROXAT ® qui arrive en tête, suivi du STABLON ®. Toutefois, les résultats ne sont pas significatifs. Ce sont les généralistes qui prescrivent le STABLON ®, alors que le DEROXAT ® a plus particulièrement la préférence des psychiatres.

A quelles posologies sont prescrits les différents antidépresseurs ?

- PROZAC ® : 20 mg/j en une prise .
- FLOXYFRAL ® : 100 mg/j en une prise .
- STABLON ® : 37.5 mg/j en trois prises .
- SEROPRAM ® : 10 ou 20 mg/j en une prise .
- DEROXAT ® : 20 mg/j en général, quelques cas à 40 mg/j ont été relevé voire et même un cas à 60 mg/j .

Quel antidépresseur pour quelle tranche d'âge ?

Antidépresseur	Population de moins de 20 ans	Population de 20 à 29 ans	Population de 30 à 39 ans	Population de 40 à 49 ans	Population de 50 à 59 ans	Population de 60 à 69 ans	Population de 70 à 79 ans	Population de plus de 80 ans
Floxyfral ®	0%	0%	0%	5.3%	0%	0%	7.1%	33.3%
Stablon®	0%	0%	0%	15.8%	24%	38.5%	35.7%	66.6%
Prozac ®	0%	66%	60%	58%	44%	46.1%	28.6%	0%
Seropram ®	0%	0%	0%	0%	8%	0%	0%	0%
Deroxat ®	100%	33%	40%	21%	24%	15.4%	28.6%	0%

Tableau n° VIII : Fréquence de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques selon les différentes tranches d'âge .

Les personnes de 60 ans et plus se voient prescrire en premier lieu

- STABLON ®

puis - PROZAC ® .

Les personnes de 40 à 60 ans se voient prescrire, en revanche,

- PROZAC ®

puis - DEROXAT ®

et - STABLON ®.

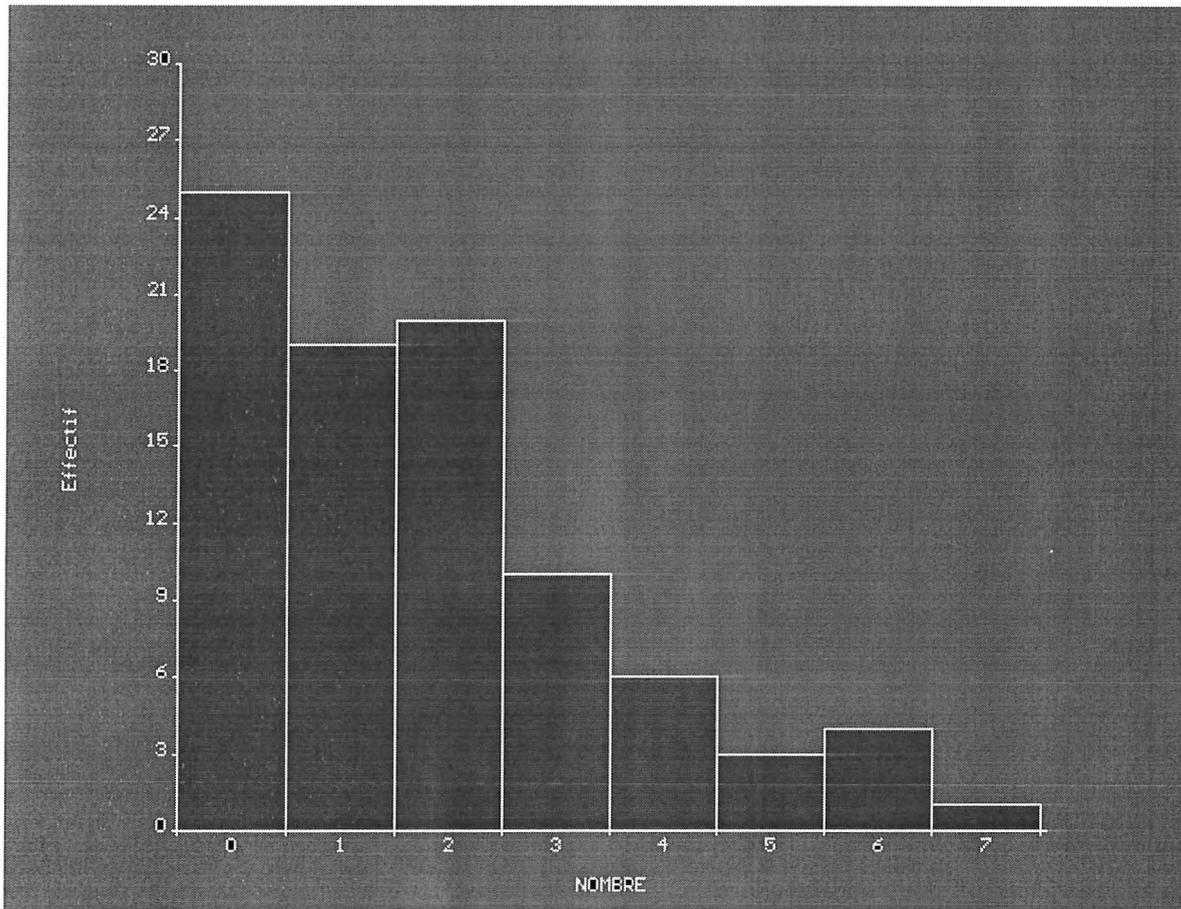
En ce qui concerne les personnes de moins de 40 ans, pour la majorité des prescriptions, c'est le PROZAC ® qui apparaît, suivi du DEROXAT ® . Ce sont les deux seules molécules qui sont prescrites pour cette tranche d'âge .

Etude des associations :

Si l'on regarde dans la globalité le nombre de produits associés aux antidépresseurs sans distinguer les prescripteurs, les résultats sont les suivants :

Nombre d'associations médicamenteuses	Pourcentage
aucune	28.4
une	21.6
deux	23
trois	11.4
quatre	6.8
cinq	3.4
six	4.5
sept	1.1

Tableau IX : Fréquence du nombre d'associations médicamenteuses



Graphique n°3 : Fréquence du nombre d'associations faites avec l'antidépresseur

- 0 : L'antidépresseur est prescrit seul .
- 1 : L'antidépresseur est associé à une molécule .
- 2 : L'antidépresseur est associé à deux molécules .
- 3 : L'antidépresseur est associé à trois molécules .
- 4 : L'antidépresseur est associé à quatre molécules .
- 5 : L'antidépresseur est associé à cinq molécules .
- 6 : L'antidépresseur est associé à six molécules .
- 7 : L'antidépresseur est associé à sept molécules .

On observe donc que 75% des prescriptions associent au moins un autre médicament à l'antidépresseur, et dans la plupart des cas , l'association se fait avec deux médicaments (20 %) .

Distinguons maintenant le type de prescripteur :

Nombre de produits associés à l'antidépresseur	Pourcentage de prescriptions de généralistes	Pourcentage de prescription de psychiatres
aucun	23	40
un	23	16
deux	22	24
trois	13	8
quatre	5	12
cinq ou plus	13	0

Tableau X : Répartition des ordonnances en fonction du type du nombre de médicaments co-prescrits et du prescripteur .

Au vu de ces résultats, apparaît une différence dans les prescriptions des deux catégories de médecins : les psychiatres sont beaucoup plus nombreux à prescrire l'antidépresseur seul . Parmi les généralistes, seuls 23% prescrivent l'antidépresseur seul, alors que 45% d'entre-eux lui associeront 2 ou 3 autres médicaments .

Si nous rentrons un peu plus dans les détails, plaçons nous dans le cas où l'antidépresseur est associé à une ou plusieurs classes médicamenteuses : de quelle classe s'agit-il ?

Type de médicament associé	Pourcentage*
psychotrope	81
sphère cardiaque	31
antalgique	23
sphère gastrique	9.2
autre antidépresseur	8
anticancéreux	8

Tableau XI : Classes associées à l'antidépresseur .

(* le total des pourcentages dépasse 100% car plusieurs classes médicamenteuses peuvent être associées) .

On retrouve ici une écrasante majorité de médicaments de la classe des psychotropes, prescrits en complément de l'antidépresseur . On remarque que la seconde classe la plus prescrite est celle des médicaments de la sphère cardiaque suivie de la classe des antalgiques . Il est à noter que la co-prescription de plusieurs psychotropes (2 molécules, voire parfois 3) avec les antidépresseurs sérotoninergiques, émane dans la plupart des cas, de généralistes (63%) .

Nous avons pu relever 4 prescriptions (correspondant à 6.4% du total) associant à l'antidépresseur des molécules relevant du traitement d'une PMD .

III.3. DISCUSSION

- Les résultats confirment bien ce qui a été dit plus haut : la **population féminine** est la plus touchée : pour 76% des ordonnances, ce sont les femmes qui sont concernées par la dépression .

- Les prescriptions d'antidépresseurs sérotoninergiques recueillies sont représentatives des données de la littérature : PROZAC ®, DEROXAT ® et STABLON ® sont les trois molécules qui regroupent la quasi totalité des prescriptions, avec une prescription majoritaire en ville de PROZAC®, alors qu'à l'hôpital, le DEROXAT ® lui est préféré .

On pourrait avancer une explication quant à ce fort engouement pour le PROZAC® en ambulatoire de par le battage médiatique qui a été réalisé autour de cette molécule .

Le FLOXYFRAL ® a cédé la place aux nouveaux produits sortis .

Le SEROPRAM ®, quant à lui, ne requiert que quelques prescriptions (2 sur 88), en effet, lors de l'enquête, il venait tout juste d'être commercialisé en officine . Ceci ne nous permet donc pas de tirer de conclusions sur les habitudes de prescriptions associées à cette molécule . En ce qui concerne la **sertaline**, (ZOLOFT ®), elle n'a pas été intégrée dans l'enquête, car bien qu'ayant une AMM à l'heure actuelle, elle n'est **pas encore commercialisée** en France .

- Il ressort également de l'enquête que les **posologies** des différentes molécules sont **bien respectées** . Mis à part le STABLON ®, pour lequel la posologie habituelle est de trois comprimés en trois prises par jour, les modalités d'administration sont simplifiées pour les autres antidépresseurs sérotoninergiques, avec une **prise unique quotidienne**, ce qui peut laisser présager d'une **meilleure observance du traitement** .

- En ce qui concerne les différentes molécules prescrites, les plus récentes ont la préférence des psychiatres .

En effet, parmi eux, il n'apparaît pas de prescription de STABLON ® , molécule relativement ancienne qui reste toutefois fréquemment prescrite par les généralistes .

Pour le **psychiatre**, une **tendance** à prescrire l'antidépresseur **en monothérapie** se dégage de cette enquête, alors que le généraliste sera tenté de rajouter un, voire deux produits . Cela peut s'expliquer d'une part, par le fait que les psychiatres sont peut-être mieux informés sur les effets de l'antidépresseur qu'il prescrivent, ainsi, le produit donné, mieux ciblé, pourra, seul, jouer sur différents symptômes . D'autre part, il faut tenir compte du fait que le médecin généraliste prend en compte différentes pathologies et ainsi, est amené à prescrire d'autres médicaments pour les pathologies associées à la dépression . De plus, avec les molécules plus anciennes, le recul est plus grand et l'on peut mieux connaître et gérer les interactions médicamenteuses qui leur sont rattachées . Ceci est d'autant plus important lorsque beaucoup de médicaments sont associés à l'antidépresseur .

- Nous avons vu qu'il était fréquent de rencontrer des prescriptions où l'antidépresseur sérotoninergique se trouve associé à un ou deux médicaments de la classe des psychotropes, ces ordonnances émanant le plus souvent de médecins généralistes .

Nous avons, en revanche, un seul cas d'association de 3 psychotropes (un hypnotique et deux anxiolytiques) à l'antidépresseur et c'est un psychiatre qui en est l'auteur .

Lors de cette enquête en ambulatoire, notre attention a été particulièrement retenue par trois prescriptions (soit 3.2% du total) associant deux antidépresseurs, ces trois ordonnances émanaient de psychiatres, le second antidépresseur étant le SURVECTOR ®, peut-être peut-on voir là un essai de sevrage du SURVECTOR ® par le relai d'un antidépresseur sérotoninergique ?

III.4. CONCLUSION

En conclusion, il ressort de cette étude que la majorité des prescriptions d'antidépresseurs en ambulatoire se fait par les médecins généralistes, que le patient consulte beaucoup plus facilement qu'un psychiatre dans ce type de pathologie et qu'il s'agit dans la plupart des cas d'une population féminine qui est touchée par la dépression .

C'est encore le PROZAC ® qui a la préférence des prescripteurs et celui-ci, comme tous les autres antidépresseurs sérotoninergiques est le plus souvent donné en association avec un voire deux psychotropes (dans cette classe très générale des psychotropes, on retrouve dans la majorité des cas la prescription de molécules anxiolytiques) .

Cette étude, réalisée à petite échelle, ne permet pas de tirer de conclusions générales mais peut être considérée comme un "reflet" de la prescription d'antidépresseurs sérotoninergiques durant une période donnée dans une ville comme Grenoble en 1996 .

IV. CONCLUSION

La dépression est à l'heure actuelle en France une affection malheureusement très courante . Les chiffres de la consommation des antidépresseurs sont là pour nous illustrer l'ampleur de ce phénomène .

En réponse à cette pathologie coexistent différentes thérapeutiques : la chimiothérapie, la psychothérapie et la sismothérapie .

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, les médecins disposent de tout un arsenal thérapeutique, nous citerons entre autre :

- les imipraminiques, premiers antidépresseurs à arriver sur le marché ont fait la preuve de leur efficacité mais leur toxicité et les effets indésirables anticholinergiques qu'ils exercent font qu'ils cèdent aujourd'hui la place à des antidépresseurs plus récents, bien qu'ils restent toutefois le traitement de référence .

- les ISRS sont les molécules qui supplantent actuellement les imipraminiques, et si l'on ne gagne pas en efficacité, la tolérance est grandement améliorée et l'observance facilitée. Le mode d'administration est simplifié avec en général une prise unique quotidienne .

Toutefois, il convient de rester prudent car mis à part la fluvoxamine et la fluoxétine qui ont pu être bien étudiées, le recul manque encore pour les dernières molécules mises sur le marché .

L'enquête réalisée en ambulatoire sur les prescriptions nous montre que les médecins associent souvent l'antidépresseur à une molécule anxiolytique ou hypnotique . En règle générale, les psychiatres ont tendance à préférer prescrire les molécules les plus récentes .

Par ailleurs, une évolution est en train de se dessiner : une équipe de chercheurs allemands avait montré que pour une grande partie des personnes atteintes de dépression, un virus pouvait être mis en évidence (virus BORNA) . Une étude américaine a confirmé ces résultats, ce qui permettrait de penser que la virus BORNA serait en cause en tant que cofacteur associé aux facteurs génétiques et environnementaux . Peut-on voir là une nouvelle voie thérapeutique ? A quand le traitement de la dépression par les antiviraux ?

V. BIBLIOGRAPHIE

(1) : ADES J., LEJOYEUX M.

Tolérance des antidépresseurs tricycliques : Données récentes .

Ann. psychiatr., 1993, 3, 151-155 .

(2) : AKISKAL H.S

La dysthymie et son traitement .

Encéphale, 1993, 19, 375-378 .

(3) : AKISKAL H.S

Mieux identifier les troubles bipolaires : la dépression anxieuse et excitée : un syndrome affectif mixte .

Encéphale, 1995, 21, spécial 6, 3-11 .

(4) : ALLILAIRE JF.

Introduction sur les dépressions chroniques et les dépressions difficiles .

Encéphale, 1993, 19, 371-374.

(5) : AMADO-BOCCARA et coll.

Incidence des antidépresseurs sur les fonctions cognitives : Revue de la littérature

Encéphale, 1994, 20, 65-77.

(6) : ANONYME.

Risque de toxicomanie à l'amineptine .

La Rev. Prescrire, 1994, 14, 141, 342.

(7) : ANONYME.

Rayon des nouveautés : médicaments commercialisés en ambulatoire : la paroxétine .

La Rev. Prescrire, 1995, 15, 152, 404-406.

(8) : ARESU PJ., SCHENKL L., OTHONIEL J.

Les dépressions résistantes

Ann.Psychiatr., 1993, 8, 1, 54-63.

(9) : AUBIN-BRUNET V.

Echelle d'évaluation clinique du déficit sérotoninergique chez les personnes âgées .

Encéphale, 1993, 19, 413-416.

(10) : BALDACCI-EPINETTE C, CAROLI F., RIBEYRE P.

Traitement antidépresseur chez les schizophrènes .

Encéphale, 1993, 19, 393-396.

(11) : BALLUS C., GASTO C.

Evaluation clinique des nouveaux antidépresseurs

Encéphale, 1991, 17, 133-137.

(12) : BELLIVIER F., HARDY P.

Maladie maniaco-dépressive .

Rev. Prat., 1996, 46, 879-885.

(13) : BENNIE EH., MULLIN JM., MARTINDALE JJ.

Essai multicentrique en double insu comparant la sertraline et la fluoxétine chez des patients ambulatoires présentant une dépression majeure .

J. Clin. Psychiatry, 1995, 56, 6, 1-11.

(14) : BENOIT-LAMY S., LLORET-LOY C.

Intérêt du valpromide dans les troubles de l'humeur .

Nervure, 1995, 5, 7, 86-92.

(15) : BLONDIAUX I., GINESTET D.

Quand doit-on arrêter un traitement antidépresseur ?

Nervure, 1992, 5, 5, 49-54.

(16) : BONNEFOY C., ZANN M.

Les dépressions.

Impact pharm., 1995, 2, 26-36.

(17) : BOSSONI C.

Indices biologiques et prescription des antidépresseurs .

Med. Psychol., 1992, 24, 1, 43-48.

(18) : BOURGEROL T.

Antidépresseurs de génération récente.

Rev.Prat., 1994, 44, 2293-2298.

(19) : BOURIN M.

in: Quel avenir pour les antidépresseurs ?

La lettre du pharmacologue, 1994, 8, 4, 99-102.

(20) : BOUVARD MP.

L'âge de début de l'usage des antidépresseurs.

Encéphale, 1994, 20, 287-290.

(21) : BOUVARD MP.

Traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent .

Ann.Psychiatr., 1993, 8, 1, 7-12.

(22) : BOYER WF.

Potential indications for the selective serotonin reuptake inhibitors .

Intern. Clin. Psychopharm., 1992, supp 5, 5-12.

- (23) : BROCHIER T.
Troubles de la personnalité et usage des antidépresseurs .
Encéphale, 1994, 20, 267-268.
- (24) : BRUNEL P., PARIS J., ROCHE I., VIAL T.
Antidépresseurs et grossesse .
Lyon Pharm., 1993, 44, 7, 433-438 .
- (25) : BUXERAUD J., COMBY F., OUDART N., LEGER JM.
Les antidépresseurs ou thymoanaleptiques .
Actual. Pharm., 1996, 341, 36-45.
- (26) : CARIA A. et coll.
La CIM-10 soins de santé primaires .
Une classification des troubles mentaux à l'usage des médecins généralistes .
Rev. Prat., 1996, 10, 330, 39-44.
- (27) : CHABANNES JP .
Entretien : Les associations d'antidépresseurs .
Phorie, 1994, 8, 2.
- (28) : CHIARONI P. et coll.
Intérêt de la fluoxétine dans le traitement des psychoses schizophréniques .
Inf. Psychiatr., 1991, 67, 5, 449-454 .
- (29) : CIALDELLA P., HOURS A.
L'information concernant l'efficacité des nouveaux antidépresseurs
Intérêt de la méta-analyse .
Inf. Psychiatr., 1991, 9, 870-874.
- (30) : COUDERT P., KOUZEIMA-KOUSSA S. et coll.
Médiation sérotoninergique et médicaments .
Actual. Pharm., 1993, 312, 71-77.
- (31) : COLLARD C., RICHARD D.
Antidépresseurs : antidépresseurs tricycliques et analogues .
Moniteur Int., 1993, 25, 15-21.
- (32) : COLLARD C. , RICHARD D.
Antidépresseurs : les inhibiteurs de la monoamine oxydase .
Moniteur Int., 1993, 25, 23-26.
- (33) : COUSIN FR., GURY C.
Pharmacologie clinique des associations de psychotropes.
Dossier thérapeutique .
T.P.H., 1996, 39-1, 15-18.
- (34) : DALERY J. et coll.

Dépansions majeures agitées-anxieuses versus émoussées-ralenties : effets différentiels de la fluoxétine .

Encéphale, 1995, 21, 217-225 .

(35) : DANION JM.

Antidépresseurs et mémoire .

Encéphale, 1993, 19, 417-422.

(36) : DARDENNES R.

Posologie optimale des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine : des essais thérapeutiques à la pratique clinique .

Nervure, 1996, 9, tiré à part, 1-8.

(37) : DELLALEAU B., KAMOUN A., OZON M.

Un stimulant de la recapture de sérotonine peut-il être un authentique antidépresseur ?

Encéphale, 1994, 20, 521-525 .

(38) : DE VANE C.L.

Pharmacocinétique des nouveaux antidépresseurs : incidences cliniques .

Am. J. Med., 1994, 97, suppl 6A, 1-12 .

(39) : DOUGE R., HOUILLON P.

Traitement par la fluoxétine d'épisodes dépressifs majeurs chez des patients de plus de 65 ans

Med. Psychol., 1989, 21, 8 tiré à part, 1205-1217.

(40) : ESCANDE M., FABRE S.

Symptômes résiduels et rémissions incomplètes .

Aspects thérapeutiques .

Encéphale, 1994, 20, 269-275.

(41) : FAVA M. et coll.

Crises de colère dans la dépression unipolaire : corrélations cliniques et réponse au traitement par la fluoxétine .

Am.J.Psychiatry, 1993, 150, 1158-1163 .

(42) : FONTAA V., HILD J. et coll.

La prescription d'antidépresseurs chez le sujet de plus de 85 ans .

Med. Psychol., 1992, 24, 7, 775-778.

(43) : FOUSSARD N., MURRY P.

Choix d'un antidépresseur chez la personne âgée .

Med Psychol, 1994, 26 spécial 5, 467-469.

(44) : GRAM LF.

Concept d'antidépresseurs de seconde génération .

Encéphale, 1991, 18, 115-116.

(45) : GUELFY JD.

La comorbidité anxiété-dépression et son traitement .
Encéphale, 1993, 19, 397-404.

(46) : GUELFY JD.

in : Pharmacovigilance et antidépresseurs de seconde génération .
Encéphale, 1991, 17, 139-144.

(47) : GUELFY JD.

DSM IV : Les classifications des troubles de l'humeur chez l'adulte .
Encéphale, 1995, 21, spécial 5, 21-29 .

(48) : KLEIN R.

DSM IV : Dépression chez l'enfant et l'adolescent .
Encéphale, 1995, 21, spécial 5, 31-33 .

(49) : KOUKOPOULOS A.

Mieux identifier les troubles bipolaires : La dépression anxieuse et excitée : un syndrome affectif mixte .
Encéphale, 1995, 21, spécial 6, 33-36 .

(50) : LANE J., PRESKORN S.

Sertraline à 50 mg/j : dose optimale dans le traitement de la dépression .
Int. Clin.Psychopharmacol., 1995, 10, 3, 1-9.

(51) : LEMBOUCHER G., PHAM E.

La paroxétine : un nouvel antidépresseur
Lyon Pharm., 1993, 47, 91-95.

(52) : LEMMONIER F., MARTIN P.,

Intérêt des récepteurs sérotoninergiques de type 2, 5HT2a et 5HT2c dans les troubles dépressifs : Action de la médifoxamine .
Encéphale, 1994, 20, 427-435.

(53) : LEMPERIERE T.

DSM IV : Intérêt des classifications en psychiatrie .
Encéphale, 1995, 21, spécial 5, 3-7 .

(54) : LEVY-ATTAR D., OLIER JP.

Les dépressions chroniques et leurs traitements .
Encéphale, 1993, 19, 379-391.

(55) : MONTGOMERY S.

Sérotonine, sertraline et dépression .
J. Psychopharmacol., 1995, 9 , suppl.1, 179-184.

(56) : NEMEROFF F.

Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression .

J. Clin.Psychiatry, 1994, 55, suppl.12, 3-15.

(57) : NGUYEN-DUC H.

Les antidépresseurs : leur utilisation chez le sujet âgé .

Rev. Gériatrie, 1993, 18, 3, 133-138.

(58) : OTTEVANGER EA.

Efficacité de la fluvoxamine chez les patients atteints de dépression sévère .

Med. Psychol., 1991, 23, 14 tiré à part, 1626-1636.

(59) : PRESKORN S.

Pharmacothérapie ciblée dans le traitement de la dépression : Pharmacocinétique comparée de la fluoxétine, paroxétine et sertraline .

Int.Clin Psychopharmacol., 1994, 9, suppl 3, 5 (VF).

(60) : PUECH A.

Apports de la pharmacologie dans l'approche des résistances aux traitements antidépresseurs.

Encéphale, 1993, 19, 407-412.

(61) : PULL C.B.

DSM IV : Une meilleure approche des troubles de l'humeur ? le DSM IV

Encéphale, 1995, 21, spécial 5, 15-20 .

(62) : RECA M.

Actualités bibliographiques internationales.

Phorie, 1994, 8, 5.

(63) : RICHARD D., SENON JL., SECHTER D.

in : Thérapeutique psychiatrique; sciences et pratiques médicales .

Hermann Editeur , 1995, 1243 pages.

(64) : ROUILLON F., THALASSINOS M.

Suicide, dépression et antidépresseurs.

Ann. Psychiatr., 1996, 8,3, 158-165.

(65) : SARTORIUS N.

DSM IV : Classification des troubles de l'humeur selon la CIM 10 .

Encéphale, 1995, 21, spécial 5, 9-13 .

(66) : STARACE J., et coll.

Utilisation de la carbamazépine en psychiatrie.

Pharm. Hosp., 1995, 30, 123, 21-25.

(67) : SPADONE C., VANELLE JM.

Les nouveaux antidépresseurs.

Rev. Prat., 1994, 8, 268, 13-15.

(68) : STOCKES PE.

Fluoxétine : revue de 5 années d'utilisation.
Nervure, 1993, 6, 10, 7-26.

(69) : VINDREAU C.
Traitement psychotrope des boulimiques.
Ann. Psychiatr., 1993, 8, 1, 24-28.



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

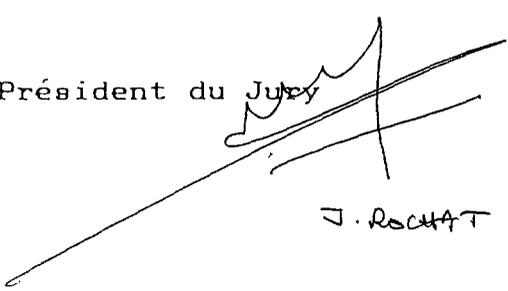
de la dépression et ses traitements en 1996
Enquête en officine à Grenoble

CANDIDAT : M EYRAUD Cécile

Vu

GRENOBLE, le 13/01/87

Le Président du Jury

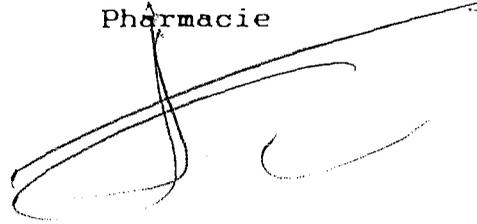

J. ROCHAT

Vu

GRENOBLE, le 14/01/87

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie


Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

