

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 38

THÈSE D'EXERCICE
pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Clémentine PIGNOL

Née le 7 juin 1994 à Sens (89)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 JUIN 2021

**La dépression résistante, de la découverte à l'accès au marché
d'une nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique :
l'eskétamine**

JURY

Président : Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de conférences, Pharmacien,
Faculté de Pharmacie -TOURS

Directeur : M Pierre BREDELOUX, Maître de conférences, Enseignant-chercheur, Faculté de
Pharmacie - TOURS

Membres : Mme Johanna MIRTA, Pharmacien Affaire Réglementaire et Promotion,
AstraZeneca - COURBEVOIE
Mme Audrey TRELLU, Pharmacien Affaire Réglementaire, Novartis - REUIL
MALMAISON

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de thèse,

Madame Laurence Douziech-Eyrolles, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Pierre Bredeloux, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui ont permis son aboutissement.

A mes Juges,

Madame Audrey Trelu et Madame Johanne Mirta qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail et de participer à ma soutenance. Un immense merci à toutes les deux pour votre soutien sans faille et pour toutes vos réponses à mes questions.

A ma famille,

Je remercie ma famille et plus particulièrement ma sœur et mes parents pour votre soutien, votre présence tout au long de ma vie, votre amour et pour avoir toujours cru en moi.

Une pensée également pour mes grands-parents...

A André,

Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes, pour ton soutien au quotidien, pour tous ces moments passés ensemble, pour ta grande patience face à mon caractère changeant et pour m'avoir trop bien souvent redonné confiance en moi ces 10 dernières années.

A mes amis,

Pierre, merci pour nos longues heures de révision à deux en Facetime, pour ton écoute, ton support et ton aide particulièrement dans les moments difficiles. Merci aussi à tous nos moments passés à échanger et à rire.

Mégane, le temps passe depuis le lycée mais c'est à chaque fois un réel bonheur de te retrouver, j'ai passé avec toi des moments inoubliables, merci d'être toujours présente pour moi.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 4 juin 2021

L'étudiant Clémentine Pignol

Le Doyen de la Faculté
Mme Véronique Maupoil

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABELAUX.....	11
LISTE DES ANNEXES.....	12
INTRODUCTION.....	13
I La dépression – généralités et physiopathologie.....	14
I.1 Contexte.....	14
I.2 Épidémiologie	14
I.2.1 Données générales	14
I.2.2 Résistance et récidence.....	15
I.3 Facteurs de risque.....	15
I.3.1 Génétique	15
I.3.2 Facteurs socio – démographiques	17
I.3.3 Condition physique	18
I.3.4 Facteurs liés à l’histoire personnelle	19
I.4 Diagnostic de l’épisode dépressif caractérisé.....	20
I.4.1 Référentiels	20
I.4.2 Diagnostic	21
I.4.3 Description des symptômes.....	22
I.4.4 Outil d’aide au diagnostic	24
I.4.5 Diagnostic différentiel.....	25
I.5 Conséquence	26
I.5.1 Pour le patient et son entourage	26
I.5.2 Conséquences socio-économiques	27
I.6 Physiopathologie	29
I.6.1 Aires cérébrales impliquées	29
I.6.2 Théorie monoaminergique	32
I.6.3 Hyperactivité de l’axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien	35
I.6.4 Implication du GABA et du Glutamate.....	35
I.6.5 Impact de l’inflammation sur la dépression	39
II Prise en charge thérapeutique actuelle et mécanisme de résistances	41
II.1 Prise en charge non médicamenteuse	41
II.1.1 Psychothérapie	41
II.1.2 Électroconvulsivothérapie (ECT).....	42
II.1.3 Stimulation magnétique transcrânienne (SMT)	45
II.2 Prise en charge médicamenteuse	47
II.2.1 Les molécules.....	48
II.2.2 Mécanisme d’action	49
II.2.3 Indications thérapeutiques.....	52
II.2.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d’emploi et interactions médicamenteuses...	53
II.3 Stratégie de prise en charge actuelle de la dépression	58
II.3.1 Objectif de la prise en charge.....	58

II.3.2	Stratégie thérapeutique selon l'intensité du trouble	58
II.3.3	Mise en place et durée du traitement.....	59
II.3.4	Arrêt du traitement.....	60
II.3.1	Choix de l'antidépresseur.....	60
II.3.2	Prise en charge de l'échec thérapeutique et de la dépression résistante	60
II.4	Dépression résistante aux traitements	62
II.4.1	Définition	62
II.4.2	Facteurs de risque et mécanismes de résistance.....	63
II.4.3	Conclusion	69
III	Découverte et accès au marché de l'esketamine dans la stratégie thérapeutique de la dépression résistante et sévère	71
III.1	Généralité	71
III.1.1	Historique de la kétamine.....	71
III.1.2	Découverte de l'esketamine comme antidépresseur.....	73
III.2	Mécanisme d'action de la kétamine en tant qu'antidépresseur.....	75
III.2.1	Antagoniste des récepteurs NMDA.....	75
III.3	Accès au marché et condition d'utilisation de l'esketamine	77
III.3.1	Généralité	77
III.3.2	Phase de développement d'un médicament.....	77
III.3.3	Études cliniques de l'Esketamine.....	79
III.3.4	Indication revendiquée pour l'AMM.....	83
III.3.5	Posologie et administration	84
III.3.6	Accès au marché aux États-Unis	84
III.4	Accès au marché de l'esketamine en France.....	85
III.4.1	Instance de santé européenne et française	85
III.4.2	Autorisation Temporaire d'Utilisation	87
III.4.3	Obtention de l'AMM et procédure centralisée	92
III.4.4	Obtention du prix et du remboursement du Spravato®.....	96
III.4.5	Discussion autour de l'esketamine : limite des études et place dans la stratégie thérapeutique ? 101	
III.5	Conclusion	103
	Ouverture :	105
	L'amélioration des marqueurs inflammatoires comme traitement de la dépression.....	105
	Bibliographie.....	108
	ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT.....	130

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA : Acide aminé
- ABC : ATP-binding cassette
- ACTH : Adenocorticotropique hormone
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPA : Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
- APA : Association Américaine de Psychiatrie
- ASMR : Amélioration du service médical rendu
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BDI : Beck Depression Inventory
- BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- CDER : Center for Drug Evaluation and Research
- CE : Commission Européenne
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- CHMP : Commission des Médicament à usage Humain (Commission de l'EMA)
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- COMT : Catéchol-O-méthyltransférase
- CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- CRH : Corticotropin-releasing hormone
- CT : Commission de la Transparence
- CYP : Cytochromes
- DAAA : Décarboxylase des acides aminés L-aromatiques
- DCP : Procédure Décentralisée (*Decentralised Procedure*)

- DGOS : Direction générale de l'offre de soin
- DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des Maladies Mentales
- EAAT : Transporteurs des acides aminés excitateurs
- ECT : Électroconvulsivothérapie
- EDC : Épisode Dépressif Caractérisé
- EDM : Épisode Dépressif Majeur
- EEE : Espace Economique Européen
- EEG : Électroencéphalographique
- EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
- EMA : Agence Européenne des Médicaments
- EPDS : Échelle d'évaluation du post-partum d'Édimbourg
- FDA : Food and Drug Administration
- FFIP : Fond de financement de l'innovation pharmaceutique
- GABA : Acide γ aminobutyrique
- GDS : Geriatric Depression Scale
- HAS : Haute Autorités de Santé
- HRSD : Hamilton Depression Rating Scale
- IMAO : Inhibiteur de monoamine oxydase
- IRSNA : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- JORF : Journal Officiel de la République Française
- MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- MAO A : Monoamine oxydase A
- MDR : Multi Drug Resistance
- MERRI : Missions d'enseignement, recherche, référence et innovation
- mGluR : Récepteurs métabotropes au glutamate

- MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle (*Mutual Recognition Procedure*)
- NBD : nucleoside binding domain
- NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
- NA : Noradrénaline
- NT : Neurotransmetteurs
- OCT2 : Transporteur de cations organiques 2
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PHQ : Patient Health Questionnaire
- P-gp : Glycoprotéine P
- PPSI : Potentiel post synaptique inhibiteur
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
- QSP : Questionnaire sur la santé du patient
- RTU : Recommandations temporaires d'utilisation
- SERT : Transporteur de la sérotonine
- SNC : Système Nerveux Central
- SMR : Service médical rendu
- SMT : Stimulation magnétique transcrânienne
- TAG : Troubles anxieux généralisés
- TCA : Antidépresseurs tricycliques
- TCC : Thérapie cognitivo-comportementale
- TOC : Troubles obsessionnels compulsifs
- UCD : Unité Commune de Dispensation
- UE : Union Européenne
- UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
- VGaT : Transporteur vésiculaire du GABA
- VGLUT : Transporteurs vésiculaires du glutamate

- VIAAT : Transporteurs vésiculaires des acides aminés inhibiteurs
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- 5-HT : 5-hydroxytryptamine
- 5-HTP : 5-hydroxytryptophane

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans selon le genre et la classe d'âge (source : Baromètre santé 2017, santé publique France)	17
Figure 2 : Structure du cortex préfrontal (41)	30
Figure 3 : Structure du cortex cingulaire antérieur (45).....	30
Figure 4 : Structure du système limbique.....	31
Figure 5 : Projection noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique	32
Figure 6 : Synthèse de la noradrénaline	33
Figure 7 : Synthèse de la sérotonine.....	34
Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (51)	35
Figure 9 : Biosynthèse du GABA	36
Figure 10 : Placement des électrodes (60).....	44
Figure 11 : Structure moléculaire de base des antidépresseurs tricycliques (64).....	48
Figure 12 : Cibles pharmacologiques des différentes classes d'antidépresseurs (64)	50
Figure 13 : Schéma récapitulatif de la stratégie de prise en charge actuelle de la dépression .	62
Figure 14 : Structure chimique de la phencyclidine (92)	71
Figure 15 : Structure chimique de la kétamine (92).....	72
Figure 16 : Mécanisme d'action de l'esketamine dans la dépression (103).....	76
Figure 17 : Différentes étapes de développement d'un médicament.....	79
Figure 18 : résultat du test MADRS (106)	80
Figure 19 : Schéma de l'étude SUSTAIN 1 (107).....	82
Figure 20 : Calendrier standard pour l'évaluation une demande AMM en procédure centralisée	95
Figure 21 - Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement	97
Figure 22 : Métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine.....	106

LISTE DES TABELAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la CIM et du DMS (28).....	21
Tableau 2 : Maladies concomitantes, diagnostic différentiel d'un épisode dépressif.....	26
Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal pour la modification du score total	
MADRS pour l'étude TRD3002 (101)	81
Tableau 4 : Effets indésirables les plus fréquents - études de phase 3 (103)	83
Tableau 5 : Détermination du Service Médical Rendu (SMR) (123).....	98

LISTE DES ANNEXES

Annexe I - Hamilton Depression Rating Scale (Échelle d'Évaluation de la dépression de Hamilton) (124).....	119
Annexe II – Échelle de dépression MADRS (125)	125
Annexe III - Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (126)	129

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est la principale cause d'incapacité dans le monde et l'un des troubles psychiatriques les plus fréquemment rencontrés. En effet, au niveau mondial la dépression affecterait 300 millions de personnes de tout âge depuis l'enfance jusqu'à très tard dans la vie (1). La dépression fait partie des troubles de l'humeur où l'on retrouve de nombreux symptômes caractéristiques, parmi lesquels la tristesse et/ou la perte de plaisir qui sont très handicapants et accroissent le risque suicidaire. La dépression peut être soignée grâce à la psychothérapie, aux médicaments antidépresseurs présents actuellement sur le marché, ou même à l'électroconvulsivothérapie. Toutefois 30% des patients ayant recours à ces stratégies thérapeutiques n'obtiennent pas de rémission (2). Une dépression résistante aux traitements peut entraîner de graves déficiences chez les patients, comme une altération du fonctionnement cognitif, une diminution des performances notamment au travail et un risque accru de développer des maladies concomitantes. Pour ces patients, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont alors nécessaires.

L'énantiomère S de la kétamine, antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) du glutamate, anesthésique et analgésique bien connu, a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme antidépresseur de nouvelle génération. Administrée par voie intranasale, cette molécule offrirait des perspectives prometteuses pour le traitement du trouble dépressif majeur résistants aux traitements antidépresseurs actuels (2).

Dans le présent développement nous allons décrire la découverte et l'accès au marché de l'esketamine, nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique de la dépression résistante.

Pour cela une première partie présentera la maladie : les données épidémiologiques, les différents facteurs de risque, les principales étiologies ainsi que la clinique des troubles dépressifs.

Dans une deuxième partie nous étudierons les différentes stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses disponibles actuellement pour la prise en charge des troubles dépressifs notamment la prise en charge des dépressions sévères et résistantes et verrons les causes de ce phénomène de résistance.

Enfin dans une troisième et dernière partie, nous décrirons l'accès au marché de la kétamine dans la prise en charge de la dépression.

I La dépression – généralités et physiopathologie

I.1 Contexte

Auparavant connu sous plusieurs appellations comme la mélancolie, la folie ou encore la neurasthénie, le terme de « dépression » est apparu au XIX^e siècle. La mélancolie a été reconnue dès l'époque d'Hippocrate (vers 400 avant Jésus-Christ) mais avait une connotation beaucoup plus large que le sens actuellement connu de la dépression. Celle-ci était liée à la théorie des humeurs, il s'agissait alors d'un dérèglement de la bile noire.

Dans les années 1800, ces notions historiques furent abandonnées et la psychiatrie devient une discipline médicale officielle. L'origine de la dépression est alors localisée dans le cerveau. Les premières thérapies font ensuite leur apparition avec notamment la psychanalyse démocratisée par Sigmund Freud.

Les premiers traitements médicamenteux ont été développés dans les années 1950 suite à l'observation des propriétés antidépressives d'un antituberculeux. En effet, l'iproniazide, initialement destiné au traitement de la tuberculose en agissant sur les bacilles de Koch, s'est révélé être aussi un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO) et avoir des propriétés antidépressives (3). Depuis d'autres molécules ont été développées avec des mécanismes d'action parfois différents donnant lieu à plusieurs classes pharmacologiques d'antidépresseurs, les antidépresseurs tricycliques (TCA), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs atypiques et les autres antidépresseurs.

Aujourd'hui la recherche est toujours active autour de ce trouble car l'enjeu en matière de santé publique ainsi que les problèmes de résistance au traitement sont importants.

I.2 Épidémiologie

I.2.1 Données générales

Les dépressions affectent plus de 300 millions de personnes dans le monde selon les chiffres avancés par l'OMS en 2017. La prévalence de ces troubles de l'humeur a augmenté de 18% pour la période allant de 2005 à 2015 (1). Elles font parties des dix pathologies majeures du XXI^{ème} siècle. Ainsi, 16 à 17 % des individus seraient touchés par un épisode dépressif au cours de leur vie soit 1 personne sur 5 (4,5). En France, 2,5 millions de personnes en seraient atteints chaque année (4).

Les femmes sont plus touchées que les hommes avec une prévalence deux fois plus importante chez ces dernières. Les adultes ne sont pas les seuls concernés puisque la dépression touche aussi les enfants avec une prévalence estimée entre 2,1 % et 3,4 % et les adolescents avec une prévalence de 14 % (5).

Parmi les nombreuses conséquences néfastes de la dépression, nous retrouvons le suicide qui est un véritable problème de santé publique avec près de 800 000 morts chaque année. Environ

5 à 20 % des patients dépressifs se suicident. C'est la deuxième cause de mortalité chez les 15 – 29 ans (1).

Parmi les personnes affectées par la dépression, 50% ne sont pas traitées (6).

I.2.2 Résistance et récurrence

Chez les patients atteints de troubles dépressifs, le risque de récurrence est très élevé. Il est rare d'avoir à subir un épisode isolé, le risque de récurrence après un premier épisode dépressif est de 75% (6). Dans 50 à 80 % des cas, la rechute se présente dans les cinq années suivant le premier épisode dépressif. Les récurrences sont généralement d'autant plus fréquentes que la dépression est sévère. Dans la dépression sévère les alternatives thérapeutiques efficaces sont minces et le pronostic à long terme reste compromis (4).

Actuellement, les traitements par antidépresseurs sont efficaces dans 70 % des cas mais ce parfois après plusieurs lignes de traitement. En effet, après une première ligne de traitement le traitement n'est efficace que dans 40% des cas (5)

Les dépressions résistantes concerneraient donc 15 à 30% des épisode dépressifs. Cela souligne l'enjeu majeur de trouver de nouvelle thérapie alternative pour mieux soigner et couvrir d'avantage la population atteinte.

I.3 Facteurs de risque

I.3.1 Génétique

I.3.1.1 Interaction gène – environnement

Nous ne sommes pas tous égaux face à la dépression, les troubles dépressifs résultent d'une interaction complexe entre des gènes dit de vulnérabilité et de facteurs environnementaux qui agissent de façon cumulative tout au long de la vie de l'individu. Parmi ces facteurs environnementaux, il a été suggéré que les expériences de vie stressantes, en particulier celles qui surviennent tôt dans la vie, ont un impact crucial sur le développement du cerveau, menant à des changements fonctionnels permanents qui peuvent contribuer à un risque pour la santé mentale. En effet, les régions du cerveau impliquées dans la régulation des émotions et dans la médiation de la réponse au stress semblent être particulièrement sensibles aux effets des événements stressants. Durant les périodes de plasticité neuronale tout au long du développement cérébral, ces événements peuvent conduire à la formation de circuits neuronaux altérés entraînant des réactions inadaptées à l'environnement qui, en fin de compte, conduisent à un risque accru de dépression (7).

Un certain nombre de facteurs environnementaux contribuent à la vulnérabilité de la dépression, nous les verrons par la suite.

Il existe des facteurs de risque génétique qui interagissent avec ces facteurs environnementaux. Certains individus sont en effet porteurs de gènes de prédisposition, c'est-à-dire de gènes qui les exposeraient à un risque plus élevé de dépression. Parmi ces gènes, le plus étudié est le gène codant le transporteur de la sérotonine (SERT).

1.3.1.2 Gène codant le transporteur de la sérotonine

Le transporteur de la sérotonine module la concentration de sérotonine disponible dans la synapse en recaptant la sérotonine libre. Plusieurs travaux ont indiqué un rôle possible du gène 5-HTT, codant ce transporteur dans la dépression. Ainsi, *Capsi et al. (année)*, ont démontré qu'un polymorphisme correspondant à une insertion/délétion d'un segment de 43 paires de bases dans la région promotrice du gène codant ce transporteur pouvait moduler l'influence des événements de vie stressants sur le risque de développer une dépression. En effet, la présence d'un allèle court était associée à une activité du transporteur de la recapture de la sérotonine plus faible et à un risque plus élevé de dépression, d'anxiété et de stress (8).

Toutefois une étude plus récente (*Culverhouse et al., année*) suivant des patients présentant cet allèle court n'a pas permis de faire les mêmes constatations et n'a pas établi de lien entre la présence de cet allèle et le risque accru de dépression à la suite d'un événement stressant en comparaison aux personnes présentant l'allèle long (9).

1.3.1.3 BDNF : Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau

Le gène codant le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) a également été étroitement lié à la dépression. Ces facteurs neurotrophiques sont des protéines très importantes pour le cerveau car ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la structure et de la plasticité neuronale. En effet, ils régulent la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules nerveuses et sont donc essentiels au développement du système nerveux et au maintien des fonctions cérébrales (10).

Des études chez l'homme ont montré une diminution des taux plasmatiques de BDNF chez des patients atteints de troubles bipolaires, durant les épisodes maniaques et dépressifs (11). De nombreuses études précliniques et cliniques fournissent des preuves directes suggérant que la modulation de l'expression du BDNF pourrait être associée à la dépression. Récemment, une variante du gène BDNF humain, qui entraîne une substitution de la valine en méthionine dans le domaine de la protéine BDNF sur le codon 66 (Val66Met), s'est avérée diminuer la sécrétion de BDNF et être associée à une sensibilité accrue aux troubles neuropsychiatriques, dont la dépression, les troubles anxieux et le trouble bipolaire (12).

Ce polymorphisme est fréquent dans les populations humaines avec une fréquence d'allèles de 20 à 30 % dans la population caucasienne (13).

Dans une autre étude (13), des souris possédant le polymorphisme BDNF Val66Met ont été générées afin d'évaluer ses conséquences. Les souris mutées présentaient une augmentation des comportements liés à l'anxiété, qui ne pouvaient par ailleurs pas être inversés par un traitement à la fluoxétine. Il a également été constaté que les souris présentant cette substitution avaient un hippocampe et un cortex pré frontal relativement réduit et une mémoire dépendante de l'hippocampe affaiblie. Ces études suggèrent que le polymorphisme du BDNF Val66Met pourrait entraîner une susceptibilité aux troubles de l'humeur, ce qui renforce l'hypothèse que le BDNF joue un rôle important dans la dépression.

I.3.2 Facteurs socio – démographiques

I.3.2.1 Le genre

La dépression est plus fréquente chez les femmes que chez l'homme, cette différence tend à diminuer avec l'âge des sujets. Les troubles dépressifs seraient en effet deux fois plus fréquents chez les femmes. Cet écart entre les hommes et les femmes est revu régulièrement à la baisse en raison notamment, du fait que les hommes osent d'avantage parler de ce sujet. La dépression a été très longtemps plus difficile à reconnaître chez les hommes (14).

Plusieurs facteurs hormonaux peuvent contribuer au taux plus élevé de dépression chez les femmes, comme les changements hormonaux dus au cycle menstruel, à la grossesse, au post-partum, aux fausses couches, à la préménopause et à la ménopause. Toutes pathologies affectant la sphère génitale peuvent aussi y contribuer. Ces facteurs doivent être systématiquement recherchés et traités.

Par ailleurs, les femmes sont plus nombreuses à faire des tentatives de suicide bien que le taux de mortalité par suicide est 4 fois plus élevé chez les hommes.

I.3.2.2 L'âge

Chez l'adulte, ce sont les individus entre 18 et 44 ans qui ont la prévalence des troubles dépressifs la plus élevée (15) (voir Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans selon le genre et la classe d'âge (source : Baromètre santé 2017, santé publique France))

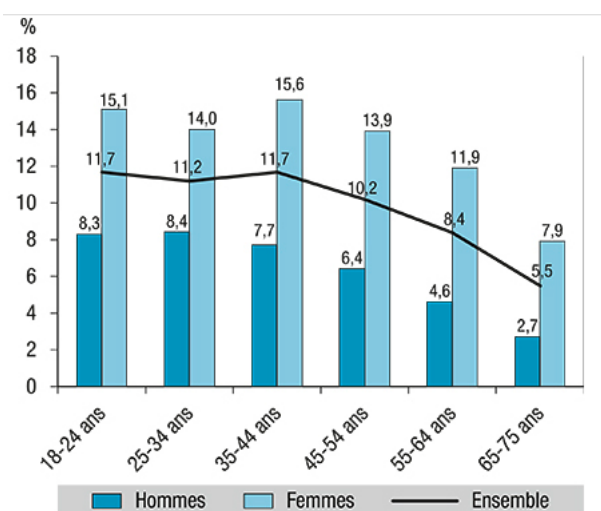


Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans selon le genre et la classe d'âge (source : Baromètre santé 2017, santé publique France)

Néanmoins, les états dépressifs des personnes âgées sont fréquents et le diagnostic difficile car ils passent souvent inaperçus. Ainsi beaucoup de sujets âgés sont atteints de troubles dépressifs en particulier chez les personnes vivant dans des établissements pour personnes âgées (16). De plus, il y a 5 fois plus de risque de suicide chez les personnes de plus de 60 ans que chez les personnes plus jeunes.

1.3.2.3 Statut marital

Il existe une interaction cliniquement significative entre la dépression majeure et le statut marital (17).

Il y a une prévalence plus élevée de dépression majeure chez les personnes séparées ou divorcées. On retrouve également un risque plus accru de séparation chez les personnes souffrant de dépression majeure.

1.3.2.4 Catégorie socio-professionnelle et socio-économique

Toutes les catégories socio-professionnelles et socio-économiques sont touchées par la dépression cependant certaines d'entre elles sont plus à risque que d'autres.

Les personnes au foyer, les demandeurs d'emplois et les étudiants sont des catégories particulièrement touchées avec respectivement 17,0 %, 16,7 % et 13,3 % des individus atteints alors que chez les actifs ce taux est de 8,2 % (15).

Concernant les revenus, 12,9% des personnes aux revenus les plus faibles sont concernées contre 6,7 % des personnes aux revenus plus élevés.

1.3.3 Condition physique

1.3.3.1 Existence d'une maladie chronique

La condition physique des personnes joue également un rôle important. On constate que la dépression, surtout chez les adultes ou les personnes âgées, peut survenir en même temps que d'autres maladies chroniques, comme le diabète, le cancer, les maladies cardiaques, la séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hypothyroïdie, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les maladies neurologiques telle que la maladie de Parkinson. Réciproquement ces maladies sont souvent aggravées lorsque la dépression est présente (18).

1.3.3.2 Trouble psychiatrique associé

Les troubles dépressifs peuvent venir s'ajouter à de nombreuses maladies psychiatriques tels que les troubles anxieux, les addictions, les troubles cognitifs (démence), les troubles psychotiques, les troubles de la personnalité etc... Ces maladies peuvent ne pas être apparentes ou peuvent passer inaperçues. Les antécédents de dépression accentuent fortement le risque de récurrence.

Les troubles anxieux sont les plus couramment retrouvés liés à la dépression, parmi lesquels on retrouve les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les troubles anxieux généralisés (TAG).

1.3.3.3 Qualité de l'alimentation

Des études ont été réalisées au sein de l'Inserm et de l'Université de Montpellier pour analyser l'association entre l'alimentation et l'apparition de troubles dépressifs. Ainsi les chercheurs ont pu démontrer que l'adoption d'un régime type méditerranéen, c'est-à-dire un régime riche en fruits et légumes, poissons et céréales était associée à une réduction du risque de dépression (19).

Cette étude a également montré qu'un régime pro-inflammatoire tel que des aliments riches en acides gras saturés, en sucre et en produits raffinés était associé à un risque plus élevé de dépression. L'inflammation chronique que pourrait entraîner ce type de régime alimentaire pourrait être directement impliquée dans la survenue de la dépression.

D'autres études ont porté plus spécifiquement sur les acides gras polyinsaturés tels que les oméga-3. Ceux-ci ont révélé une d'activité neurobiologique dans la modulation des neurotransmetteurs, l'anti-inflammation, l'anti-oxydation et la neuroplasticité, qui pourraient contribuer à des effets psychotropes. Les oméga-3 ont été associés à un effet préventif des comportements de type dépression dans des modèles animaux notamment chez le rat (20).

1.3.4 Facteurs liés à l'histoire personnelle

En règle générale, toutes situations qui génèrent un stress intense dans la vie peut être à l'origine du déclenchement des troubles dépressifs. On peut citer les traumatismes et les situations personnelles et professionnelles difficiles.

1.3.4.1 Traumatisme

Les expériences de vie traumatisantes jouent un rôle important dans le développement ou l'aggravation des troubles dépressifs, par exemple, les situations de maltraitance dans l'enfance peuvent conduire à un risque accru de développer un trouble psychiatrique, y compris des troubles dépressifs, à l'âge adulte.

1.3.4.2 Le deuil

Le deuil est une situation presque universelle, à laquelle la majorité des individus seront confrontés dans leur vie, le plus souvent à plusieurs reprises. L'impact psychologique du deuil est important, il est référencé parmi les événements de la vie les plus stressant en particulier si le décès d'un proche se produit de manière brutale tel un accident ou un suicide (21).

Malgré le fait qu'il soit douloureux et souvent prolongé, le deuil est d'ordinaire inscrit dans un processus psychologique « normal ». Ce processus de deuil dit normal est aujourd'hui assez bien connu bien qu'il puisse un peu varier d'une personne à l'autre.

Toutefois, la situation de deuil peut générer une perturbation psychologique suffisante pour entraîner des troubles psychiatriques comme un épisode dépressif majeur ou un trouble anxieux. On parlera alors de « deuil pathologique » en raison de la survenue de ces troubles qui dérèglent le processus de deuil normal (22). Cela fait du deuil un facteur de risque important dans la dépression. Il faut savoir néanmoins qu'il est souvent difficile de différencier le normal du pathologique car de nombreuses émotions ressenties lors d'un deuil normal peuvent rappeler les symptômes dépressifs sans l'être pour autant.

I.3.4.3 Situation professionnelle

L'épuisement professionnel ou *burn-out* est considéré comme un syndrome se développant en réponse à un stress chronique au travail qui ne serait pas correctement géré, c'est une notion obligatoirement liée au travail qui ne peut pas être adapté à d'autres domaines de la vie. Le *burn-out* peut être un facteur de risque et/ou un facteur aggravant de la dépression (23).

Par ailleurs, les épisodes dépressifs peuvent être déclenchés par la perte d'un emploi tel qu'un licenciement qui peut être vécu comme une injustice et un grand moment de doute personnel pour l'individu.

I.4 Diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé

I.4.1 Référentiels

La dépression est un trouble psychiatrique pour lequel aucun marqueur biologique diagnostic n'est actuellement disponible. En pratique, le diagnostic de dépression est clinique, basé sur un entretien entre le patient et un médecin traitant, un psychiatre ou un psychologue clinicien. Pour diagnostiquer un épisode dépressif, il existe à l'heure actuelle deux outils de classification de référence :

- Le manuel Diagnostique et Statistique des Maladies Mentales (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*) (DSM – 5, 5^{ème} version révisée)
- La Classification Internationale des Maladies (CIM – 10, 10^{ème} version révisée).

I.4.1.1 DSM – 5

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux est le produit du travail de centaines d'experts internationaux publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA). Ce manuel s'avère être la référence la plus utilisée dans le monde pour définir et classer les troubles mentaux afin d'améliorer le diagnostic, les traitements et la recherche. Il contient des descriptions de symptômes et d'autres critères pour diagnostiquer les troubles mentaux. Il permet également une harmonisation mondiale du diagnostic en offrant aux cliniciens une base commune (24).

I.4.1.2 CIM – 10

La Classification Internationale des Maladies est une classification médicale publiée par l'OMS. La version la plus récemment mise à jour est la version 11 publiée en 2018, elle entrera en vigueur en 2022 (25). Cette révision a notamment pour objectif d'harmoniser ce manuel avec le DSM – 5. Ainsi un degré élevé de similitude entre les structures des deux classifications a été atteint. En attendant son entrée en vigueur, la version 10 reste celle utilisée.

I.4.2 Diagnostic

Tout d'abord, il est à noter que le terme « dépression » est souvent employé à tort pour évoquer un état de déprime passager à savoir une baisse de moral transitoire. Dans l'usage médical, le mot dépression désigne une réelle maladie appartenant à la classe des troubles mentaux. Le trouble dépressif le plus courant est l'Épisode Dépressif Caractérisé (EDC) aussi nommé « Épisode Dépressif Majeur » (EDM). Dans le DSM-5, le terme « majeur » ne signifie pas sévère mais bien « caractérisé » par les symptômes donnés, on parlera donc bien d'EDC. Lorsque le patient présente un ou plusieurs symptômes d'EDC, mais sans atteindre le seuil du diagnostic on parle « d'état subsyndromiques », ce qui correspondrait à cet état de déprime employé dans le langage courant (26).

Selon les critères diagnostiques de la CIM – 10 et du DMS – 5, les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé doivent (27) :

- Être présents durant une période minimum de 2 semaines, et chacun d'entre eux à un certain degré de sévérité, presque tous les jours ;
- Être en nombre suffisant à savoir au minimum de 4 symptômes dont 2 majeurs dans la CIM et d'au moins 5 dont 1 majeur dans le DSM – 5 ;
- Représenté un changement par rapport au comportement antérieur du sujet présumé sain (professionnel, social, familial) ;
- Faire l'objet d'un diagnostic différentiel.

Le patient n'a donc pas obligatoirement l'ensemble des symptômes détaillés ci-dessous mais c'est leur association, leur durée et leur intensité qui permet de poser le diagnostic (voir Tableau 1 : Critères diagnostiques de la CIM et du DMS).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la CIM et du DMS (28)

	DSM-5	CIM-10
Symptômes principaux	<p>→ Au moins 1 de ces symptômes présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Humeur dépressive - Perte d'intérêt ou de plaisir 	<p>→ Au moins 2 de ces symptômes présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Humeur dépressive - Perte d'intérêt, abattement - Perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité
Autres symptômes	<p>→ Au moins 4 de ces symptômes présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte ou gain de poids ; - Insomnie ou hypersomnie ; - Agitation ou ralentissement psychomoteur ; - Fatigue ou perte d'énergie ; - Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée ; 	<p>→ Au moins 2 de ces symptômes présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentration et attention réduite ; - Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ; - Sentiment de culpabilité et d'inutilité ; - Perspectives négatives et pessimistes pour le futur ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ; - Idées et comportement suicidaires récurrents ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Idées et comportement suicidaires ; - Troubles du sommeil ; - Perte d'appétit.
--	--	--

Un fois le diagnostic établi il faudra prendre en compte le nombre et la sévérité des symptômes qui permettent de déterminer les trois degrés de sévérité d'un EDC : léger, moyen et sévère (29).

Selon la CIM – 10 et le DSM – 5 l'épisode dépressif est qualifié de (29) :

- « léger » lorsque le patient n'a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre aux critères diagnostiques de base ; la personne aura plus de difficulté à accomplir ses activités quotidiennes (travail, vie familiale et sociale), mais réussira avec un effort supplémentaire ;
- « modéré » lorsque nous sommes à l'intermédiaire entre léger et sévère. À ce stade le sujet présente une altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres qui seront rendus très difficile ;
- « sévère sans caractéristiques psychotiques » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, pénibles et très marqués rendant les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres presque impossible voire impossible ;
- « sévère avec caractéristiques psychotiques » lorsque que le sujet répond à la description d'un épisode dépressif sévère auquel s'ajoutent des idées délirantes ou des hallucinations, concordantes ou non avec le trouble de l'humeur.

I.4.3 Description des symptômes

Nous retrouvons quatre catégories de symptômes qui permettent de signer le diagnostic (30), il y a tout ce qui a trait :

- Au comportement ;
- À l'activité avec un ralentissement moteur ;
- À la pensée avec un ralentissement psychique ;
- Au domaine somatique.

I.4.3.1 Symptômes comportementaux

Les individus ont une humeur dépressive persistante se traduisant par une profonde tristesse qui est présente toute la journée sans pour autant qu'il y ai de cause. Cette tristesse, pouvant être associée à des pleurs, entraîne une douleur morale avec des discours qui exprimeront la lassitude, le désespoir et le pessimisme. En effet, le pessimisme est très fréquent, le patient développe une triple vision négative appelé la triade cognitive de Beck selon laquelle le patient a une vision négative de soi, de son l'environnement et de son avenir.

On retrouve aussi une anhédonie très caractéristique, une baisse d'intérêt et de plaisir pour les activités notamment les activités qui étaient sources de plaisir auparavant.

Les idées mélancoliques peuvent également apparaître, ce sont des idées d'indignité et d'autodépréciation, le patient va s'estimer sans valeur et va avoir un sentiment de culpabilité.

La plupart des états dépressifs sont accompagnés à différents degrés d'une anxiété généralisée avec des tensions nerveuses, des secousses musculaires, des gênes respiratoires et des palpitations.

À tous ces symptômes sont fortement liées les idées suicidaires, l'individu est alors envahi par des pensées relatives au suicide comme seule solution à ces souffrances.

I.4.3.2 Ralentissement moteur

Ce sont des patients qui souffrent également de ralentissement moteur caractérisé par une amimie c'est-à-dire une mimique fixe, le visage perd progressivement sa mobilité et son expressivité sans qu'il n'y ait de paralysie. La bradyphémie et la bradykinésie sont aussi caractéristiques, le patient présente un débit verbal lent ainsi qu'une lenteur d'exécution des mouvements.

Enfin viennent se rajouter une fatigue intense quotidienne et un sentiment d'épuisement pouvant aller jusqu'à l'asthénie. Toute activité devient alors pénible à réaliser.

I.4.3.3 Ralentissement psychique

En plus du ralentissement moteur, on retrouve un ralentissement psychique, la pensée est lente voire inhibée, les idées ne viennent pas et l'évocation des souvenirs est lente et difficile (bradypsychie). Le contenu des pensées est pauvre et essentiellement concentré sur des ruminations dépressives. La prise de décision devient délicate voire impossible.

Les patients souffrent également de troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration.

I.4.3.4 Symptômes somatiques

Dans les symptômes somatiques, nous retrouvons le plus fréquemment, la perturbation du sommeil, le patient va souffrir d'insomnie ou d'hypersomnie, dans tous les cas le sommeil ne sera pas réparateur. La perturbation de l'appétit est un symptôme alertant, il y a soit une diminution soit une augmentation de celui-ci entraînant une perte ou une prise de poids et enfin une diminution de la libido.

D'autres troubles peuvent être rencontrés dans la dépression notamment les douleurs épigastriques, abdominales, les céphalées, les sensations de tensions musculaires et beaucoup d'autres encore qui seront propres à chacun.

I.4.4 Outil d'aide au diagnostic

Le degré de sévérité de la dépression et son évolution au cours du temps peuvent être précisés par des échelles d'hétéro ou d'auto-évaluation qui ont été largement développées pour aider le clinicien d'une part à confirmer le diagnostic et d'autre part à en juger de la sévérité.

Parmi les nombreuses échelles d'évaluation de la dépression, nous allons présenter les plus utilisées en commençant par les échelles d'hétéro-évaluation à savoir, la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) et la HRSD (Hamilton Depression Rating Scale souvent dite « échelle de Hamilton »). Ensuite nous avons les outils d'auto-évaluation comme l'inventaire de dépression de Beck et le questionnaire sur la santé du patient.

I.4.4.1 Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD ou HAM-D

L'échelle de dépression de Hamilton est un hétéro-questionnaire, l'un des plus utilisé par les médecins visant à évaluer l'intensité des symptômes et ainsi mesurer la sévérité d'un épisode dépressif précédemment diagnostiqué. Elle a été publiée initialement en 1960 (31) afin de mesurer les changements lors des premiers traitements antidépresseurs. Elle a de nombreuses fois été réévaluée depuis.

Le test comporte 17 items dans sa version la plus connue et utilisée (HRSD-17), portant sur l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, le suicide, l'insomnie, le travail et les activités, le ralentissement, l'agitation, l'anxiété, les symptômes somatiques, les symptômes génitaux, l'hypochondrie, la perte de poids et pour finir la prise de conscience de la maladie par le patient (voir *Annexe I - Hamilton Depression Rating Scale (Échelle d'Évaluation de la dépression de Hamilton)*).

Dans le test il y a 9 items qui sont cotés sur une échelle de 5 points (0 à 4) et 8 items sur une échelle de 3 points (0 à 2). Plus la note est élevée, plus la dépression est sévère, un score inférieur à 7 indique une absence de dépression

I.4.4.2 Montgomery – Asberg Depression Rating Scale: MADRS

L'échelle MADRS a été rédigée par Stuart Montgomery et Marie Asberg en 1979 à destination des professionnels de santé, il s'agit donc d'un hétéro-questionnaire. Elle permet d'évaluer la sévérité de la dépression et les changements apportés par le traitement antidépresseur. Il y a 10 questions portant sur la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction du sommeil, la réduction de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes et enfin les idées de suicide (32). Pour chacune des questions, il y a 6 items, cotés de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies, les valeurs impaires sont des points intermédiaires (voir *Annexe II – Échelle de dépression MADRS (128)*). Le score maximal du test est de 60 et le seuil de dépression est fixé à 15.

Il est conseillé d'effectuer ce test périodiquement, afin d'évaluer l'évolution de l'état dans le temps. Il existe une version de ce test permettant au patient de s'auto – évaluer c'est le MADRS – S (Montgomery Asberg Depression Rating Scale Self-assessment) (33).

I.4.4.3 Beck Depression Inventory : BDI

L'inventaire de dépression de Beck a été publié en 1961 par Aaron Temkin Beck, célèbre psychiatre américain. Deux révisions, ont été effectuées depuis, arrivant au Beck Depression Inventory-II publié en 1996. Le BDI-II a été révisé pour mieux répondre aux critères diagnostiques du DSM. Il s'agit d'une auto-évaluation que le patient remplit lui-même et qui mesure l'existence et la sévérité des symptômes de dépression mais n'établit pas le diagnostic, seul un entretien clinique permet de le confirmer.

Il y a 21 items pour lesquels le patient a le choix entre 4 réponses possibles, côté de 0 à 3 correspondants à un degré d'intensité croissante.

Le score du BDI-II est la somme de ces cotations, cela donne des résultats variant de 0 à 63 (34). Les différents seuils du questionnaire sont :

- Un score ≤ 13 indique une potentielle absence de dépression ;
- Un score ≥ 14 indique une potentielle dépression qui est qualifiée de :
 - o Légère (score de 14 à 19),
 - o Modérée (score de 20 à 28),
 - o Ou sévère (score de 29 à 63).

Une version abrégée de ce test existe avec seulement 13 items.

I.4.4.4 Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

Le questionnaire sur la santé du patient (QSP) a pour objectif de recueillir de l'information sur la présence et l'intensité de symptômes dépressifs. L'avantage de ce questionnaire est qu'il est rapide et peut être rempli par le patient. Il ne permet cependant pas d'établir un diagnostic et nécessite une évaluation plus approfondie des symptômes dépressifs. Ce test comprend 9 questions cotés de 0 à 3 avec un score maximal de 27 (voir *Annexe III - Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (129)*). Le seuil de dépression est de 5 (35).

Une version plus courte de ce test le « QSP-2 » consiste à répondre seulement aux deux premières questions du QSP-9. Si le patient répond positivement à l'une des deux questions, une évaluation plus approfondie pourrait être faite à l'aide du QSP-9.

I.4.4.5 Autres outils

Il existe de nombreux autres tests dont certains créés pour des patients spécifiques comme par exemple l'Échelle de Dépression Gériatrique (GDS, *Geriatric Depression Scale*) pour les personnes âgées pouvant à la fois être rempli par le patient ou par le soignant. On a aussi l'échelle d'évaluation du post-partum d'Édimbourg (EPDS) pour évaluer la dépression chez la mère dans les suites de l'accouchement.

I.4.5 Diagnostic différentiel

Lorsqu'une personne présente des symptômes laissant présager un épisode dépressif, il faut effectuer un diagnostic différentiel pour éliminer d'autres causes possibles. En effet, les symptômes dépressifs peuvent être secondaires à une maladie concomitante, à la prise de substances ou de médicaments (28,34).

Au niveau des pathologies concomitantes pouvant avoir un effet dépressogène, nous avons déjà les autres troubles psychiatriques mais nous avons également d'autres troubles non psychiatriques que nous citerons ci-dessous (voir Tableau 2 : Maladies concomitantes, diagnostic différentiel d'un épisode dépressif).

Tableau 2 : Maladies concomitantes, diagnostic différentiel d'un épisode dépressif

Troubles psychiatriques	Troubles non-psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles bipolaires, - Troubles anxieux généralisés, état de stress post-traumatique phobie sociale, troubles paniques, - Troubles obsessionnels compulsifs, - Troubles de la personnalité, - Troubles psychotiques, - Troubles de l'adaptation, - Deuil, - Démence. 	Troubles endocriniens tels que : Hypothyroïdie, maladie de Cushing, insuffisance surrénale, hyper para-thyroïdie, diabète
	Cancer
	Troubles cardiovasculaires : Accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragie sous-arachnoïdienne, infarctus du myocarde
	Maladies neurologiques : Maladie de Parkinson, sclérose en plaque, épilepsie
	Maladies auto-immunes : Lupus érythémateux
	Infection : Virus de l'Immunodéficience Humaine, maladie de Lyme, encéphalopathie, hépatite

En ce qui concerne les médicaments, la prise de certaines molécules est susceptible d'entraîner une dépression comme effet secondaire, dans ce cas le traitement sera à réévaluer avec le médecin. Les principales molécules concernées étant les anti-hypertenseurs, les corticostéroïdes, l'isotrétinoïne, certains traitements immunomodulateurs comme les interférons, les traitements hormonaux (contraceptifs), les psychotropes et les bêtabloquants.

Une consommation à risque de substance psychoactive tel que l'alcool, le cannabis, la cocaïne, les opioïdes, ou les benzodiazépines induit très fréquemment des symptômes dépressifs (36).

I.5 Conséquence

I.5.1 Pour le patient et son entourage

Le décès est la conséquence la plus dramatique de la dépression pour le patient avec tout d'abord le risque élevé de suicide. En effet, la dépression en est la première cause, il y a près de 70% des décès par suicide qui sont imputables à la dépression. Le plus souvent, les personnes se suicidant souffraient d'une dépression qui a été non diagnostiquée ou non traitée (37).

D'autres comportements pouvant entraîner une surmortalité peuvent être attribués dans certains cas à la dépression, notamment tous les comportements addictifs tels que l'alcoolisme ou tout autre abus de substances toxiques permettant chez des individus de soulager les symptômes dépressifs.

Les conséquences des symptômes dépressifs sur la personne et sur le fonctionnement de son quotidien sont considérables. Le patient ressent effectivement une souffrance personnelle intense et voit sa qualité de vie fortement altérée pouvant même aller jusqu'à des notions

d'handicap et d'invalidité. Toutes ses relations peuvent en être affectées, au sein de son couple et de sa famille, avec ses amis et dans son milieu professionnel entraînant dans certains cas une désinsertion professionnelle.

La dépression est effectivement douloureuse pour la personne affectée mais peut être également difficile à vivre pour l'entourage et avoir un impact certain. La dépression est souvent très difficile à comprendre pour les proches, il faut apprendre à soutenir le patient, à trouver une juste place dans sa maladie, comprendre que la dépression est une maladie et que la personne ne peut pas s'en sortir seule par simple volonté de sa part.

Enfin, le caractère récurrent de la dépression est une autre conséquence importante dans la vie du patient. Une guérison complète est possible mais le risque de réapparition des symptômes est très fréquent, plus de 50% des patients auront une récurrence de leur maladie (37). Ce risque peut être augmenté avec une dépression antérieure non traitée, mal traitée ou un mauvais respect d'un traitement donné d'où l'importance de la prise en charge.

I.5.2 Conséquences socio-économiques

Comme nous l'avons vu, la dépression a avant tout des conséquences pour la personne directement concernée, mais il peut être important d'examiner le coût socio-économique de cette maladie. Le coût annuel des troubles de l'humeur et de l'anxiété dans l'Union Européenne (UE) se chiffre à environ 170 milliards d'euros (38).

Parmi les différents coûts, on peut distinguer (39) :

- Les coûts directs, qui sont les dépenses indispensables liés à la maladie, ils sont quantifiables et sont subdivisés en 2 :
 - Les coûts médicaux : ce sont les frais engagés pour le traitement de la dépression à savoir les traitements médicamenteux, les séjours à l'hôpital, les frais de prestations ambulatoires.
 - Les coûts non médicaux : ce sont des dépenses qui n'interviennent pas dans le cadre du système de santé, ce sont par exemple, les transports ou les aides sociales.
- Les coûts indirects : ils représentent le coût le plus important. Il s'agit essentiellement de tout ce qui est lié aux pertes de productivité dues à la maladie.

Selon l'OMS, en Europe, jusqu'à 50 % des arrêts de travail pour des maladies chroniques sont imputables à la dépression et à l'anxiété. La dépression augmente le risque de diminution de la productivité et de l'absentéisme au travail. On estime que l'absentéisme et le présentéisme, qui est le fait d'être physiquement présent au travail mais de fonctionner de façon sous-optimale, entraînent une perte financière conséquente chaque année.

Toujours selon l'OMS, l'absence de diagnostic ou d'accès aux soins dans la dépression et l'anxiété, aboutit à une perte économique mondiale se chiffrant à 1000 milliards de dollars par an pesant sur les familles et les employeurs (40). Les familles encourent des pertes financières car les personnes ne peuvent pas travailler, les employeurs souffrent aussi d'une baisse de productivité ou d'incapacités de travail.

Toutes ces conséquences qu'elles soient pour le patient et son entourage ou économique nous montrent l'importance de la prise en charge de la dépression notamment la prise en charge médicamenteuse et le besoin de découvrir de nouvelles thérapies pour contrer les résistances que l'on rencontre avec les traitements actuels.

I.6 Physiopathologie

I.6.1 Aires cérébrales impliquées

Malgré de nombreuses recherches déjà effectuées, les aires cérébrales impliquées dans la dépression sont encore mal connues. Les connaissances actuelles indiquent que la pathophysiologie de la dépression peut être répartie sur de nombreuses régions et circuits du cerveau. Il y a encore beaucoup d'hétérogénéité dans les résultats des études menées et la complexité de l'examen du cerveau humain rend les recherches très difficiles.

Cependant, des anomalies ont quand même été trouvées grâce aux progrès de la neuro-imagerie et notamment suite à des interventions localisées qui ont permis d'améliorer la symptomatologie de la dépression.

Les zones cérébrales impliquées dans la dépression sont essentiellement retrouvées dans :

- Le cortex frontal

Le cortex préfrontal :

Le cortex préfrontal est la partie antérieure du lobe frontal, se situant en avant des régions prémotrices (voir Figure 2 : Structure du cortex préfrontal). Il est le siège de fonctions cognitives supérieures telles que la perception, l'attention, la mémorisation, le jugement, le raisonnement, le langage et la conscience. Plus largement, il joue un rôle dans toutes les fonctions exécutives qui nous permettent de ne pas nous comporter de façon réflexe mais volontaire comme la prise de décision. Enfin, il intervient également dans les processus incluant un signal émotif (41).

Une des régions du cortex préfrontal affectées dans la dépression est le cortex ventromédian. Cette zone cérébrale intervient dans les sentiments de plaisir et dans le renforcement positif. Des études ont montré que dans certaines formes familiales de dépression ce cortex était diminué en volume. Cette atrophie serait due à une diminution très importante du nombre de cellule gliale, cellules permettant notamment un apport de nutriments aux neurones.

Une diminution de l'activité dans la région dorsolatérale du cortex préfrontal est également fréquemment observée dans la dépression. Cette découverte a été utilisée avec succès pour formuler une stratégie thérapeutique visant à stimuler le cortex préfrontal dorsolatéral par stimulation magnétique transcrânienne (42).

- Le système limbique :

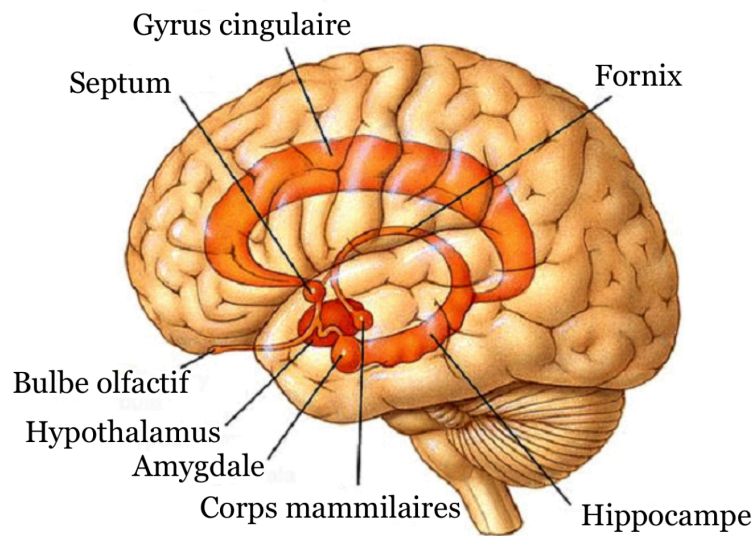


Figure 4 : Structure du système limbique

Le système limbique participe à la régulation de nos émotions, il est composé de nombreuses structures cérébrales interconnectées entre elles entourant le tronc cérébral (Figure 4 : Structure du système limbique). Les principales structures de ce système impliquées dans la dépression sont l'amygdale et l'hippocampe qui présentent des anomalies structurelles et/ou fonctionnelles (42).

L'amygdale :

L'amygdale est une structure se situant dans le lobe temporal, elle est séparée en deux parties : l'amygdale baso latérale et l'amygdale centrale. C'est le centre créateur de nos émotions, son rôle est d'attribuer une dimension émotionnelle aux informations sensibles et sensorielles reçues via le cortex somatosensoriel et sensoriel, le cortex préfrontal déterminera lui la pertinence émotionnelle du stimulus. Elle joue donc un rôle dans la gestion des émotions, dans l'anxiété et dans le circuit de la peur. Dans la dépression on retrouve une activation anormale de l'amygdale qui est en corrélation avec la gravité de la dépression (46).

L'hippocampe :

L'hippocampe est la structure cérébrale la plus étudiée en relation avec la dépression. Il joue un rôle fondamental dans l'apprentissage et la mémoire. C'est l'une des deux zones du cerveau où la néo-neurogenèse se poursuit dans le cerveau adulte, au niveau du gyrus denté, d'où sa capacité élevée de neuroplasticité (47). Cette néo-neurogenèse adulte est limitée, mais elle peut être activée par des agonistes adrénergiques et sérotoninergiques comme les antidépresseurs et les neurotrophines du cerveau tel que le BDNF et être supprimée par différents facteurs tels que le vieillissement, le stress, les corticostéroïdes ou les agents glutamatergiques.

Une diminution du volume de l'hippocampe a été observée chez des sujets souffrant de dépression. Il a même été montré que l'amélioration clinique était associée au renversement des

changements structurels, les patients remis ayant un volume hippocampique plus élevé comparativement aux autres patients (46).

En résumé, diverses régions du cerveau ont montré des anomalies d'activité ou de métabolisme. Nous allons maintenant voir les différentes théories neurobiologiques qui ont été explorées pour expliquer la survenue d'un épisode dépressif en commençant par la théorie monoaminergique.

I.6.2 Théorie monoaminergique

L'activité des aires cérébrales détaillées ci-dessus est modulée par la projection de trois systèmes monoaminergiques à savoir le système sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique (Figure 5 : Projection noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique).

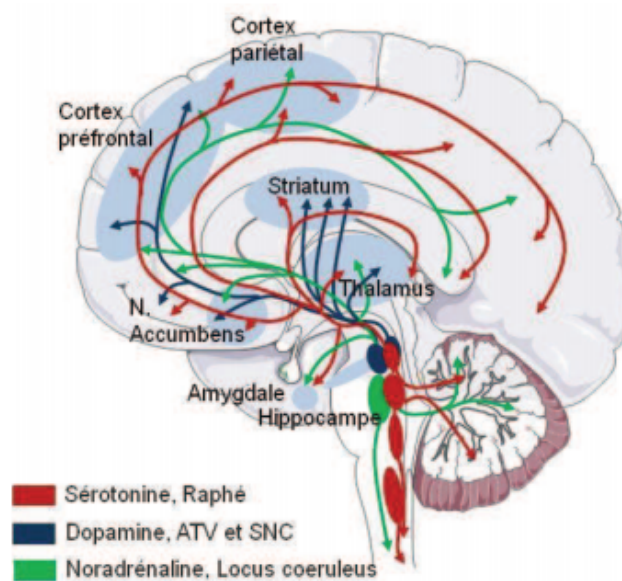


Figure 5 : Projection noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique

Dans la dépression, l'hypothèse la plus commune est qu'il existe une baisse de la neurotransmission de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) modifiant ainsi les fonctions contrôlées par ses deux neurotransmetteurs (NT), c'est-à-dire l'humeur, le comportement affectif, l'équilibre vigilance-stress, l'équilibre veille-sommeil et l'activité psychomotrice. Nous allons revenir sur le fonctionnement de ces deux systèmes de transmissions en commençant par le système noradrénergique puis nous détaillerons le système sérotoninergique.

I.6.2.1 Système noradrénergique

La noradrénaline (NA) est un neurotransmetteur présent à la fois au niveau central et au niveau périphérique. Au niveau central, la majorité des corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont contenus dans le locus coeruleus (48) dont les efférences se projettent vers l'ensemble du cortex cérébral mais aussi vers le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe et le cervelet (voir Figure 5 : Projection noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique). La

NA régule les mécanismes du stress et par conséquent, tous les phénomènes de vigilance et d'attention, elle module aussi les fonctions thymiques et cognitives. Une baisse de cette transmission peut donc entraîner les symptômes de la dépression.

Dans les neurones, le précurseur de la NA est un acide aminé (AA), la L-tyrosine qui provient soit de l'alimentation ou qui est synthétisé à partir de la phénylalanine. Dans le cytoplasme des cellules, la L-tyrosine est transformé en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase puis décarboxylé par la DOPA décarboxylase pour donner la dopamine. La dopamine produite va être stockée dans des vésicules d'exocytose puis hydroxylé par la dopamine β -hydroxylase pour former la NA. (Voir Figure 6 : Synthèse de la noradrénaline).

La NA stockée sera ensuite libérée dans la fente synaptique par exocytose et pourra venir se fixer sur les récepteurs adrénergiques.

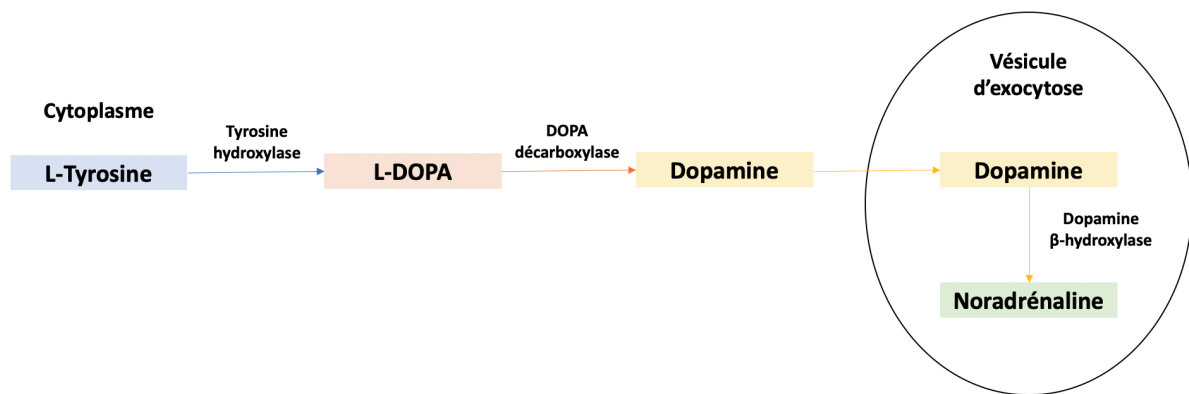


Figure 6 : Synthèse de la noradrénaline

La NA sera ensuite recaptée par le neurone présynaptique via le transporteur sélectif de la noradrénaline (NET). Une fois recaptée la NA est soit à nouveau stockée dans des vésicules soit dégradée par deux voies enzymatiques, la voie de la monoamine oxydase A (MAO A) et celle de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

1.6.2.2 Système sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur synthétisé au niveau périphérique dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et au niveau central dans les neurones dont les corps cellulaires sont localisés dans les noyaux du raphé médian.

Les neurones issus des noyaux du raphé se projettent majoritairement dans la moelle épinière, dans les structures limbiques comme l'hippocampe ou l'amygdale, au niveau de l'hypothalamus et dans le cortex cérébral.

De part ces projections, la sérotonine est impliquée dans la régulation de différentes fonctions physiologiques à savoir les rythmes circadiens (par exemple le rythme veille/sommeil), l'appétit, la thermorégulation, la douleur, les comportements sexuels, la mémoire,

l'apprentissage et les états affectifs tels que l'humeur et l'anxiété. De ce fait, elle joue un rôle majeur dans plusieurs pathologies psychiatriques, notamment dans la dépression (49).

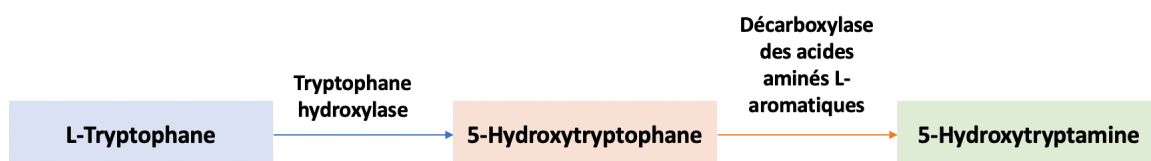


Figure 7 : Synthèse de la sérotonine

Dans ces neurones, la 5-HT est synthétisée à partir du L-tryptophane, un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. Le L-tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase (TPH), le 5-HTP formé est ensuite décarboxylé par la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques (DAAA) pour donner la 5-HT (Voir Figure 7 : Synthèse de la sérotonine).

La sérotonine produite est stockée dans des vésicules et libérée dans la fente synaptique par exocytose. La quantité disponible de 5-HT est modulée par le transporteur membranaire sélectif de la sérotonine (SERT), capable de recapter le neurotransmetteur libéré. Une fois recaptée, la sérotonine est soit stockée à nouveau dans les vésicules soit dégradée par la MAO-A.

La sérotonine libérée dans la fente synaptique agit sur différents récepteurs, il en existe 7 classes (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇) et une quinzaine de sous – types.

Parmi les différents sous – types, les plus étudiés sont les sous-types 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D} et 5-HT_{2B} qui peuvent être des autorécepteurs (reconnus par le neurotransmetteur synthétisé dans les neurones qui les portent) et dont les propriétés sont intéressantes dans le traitement pharmacologique. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B/D} exercent un rétrocontrôle négatif sur l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, ce qui a pour conséquence une diminution de la synthèse et la libération de 5-HT (49). Ceci pourrait être une hypothèse concernant l'effet retardé des antidépresseurs qui correspondrait au temps nécessaire à la désensibilisation de ces autorécepteurs

Des études ont montré que le récepteur 5-HT_{2B} a quant à lui un effet modulateur positif sur l'activité sérotoninergique et permet aussi de contrebalancer les effets de rétrocontrôle négatif des récepteurs 5-HT_{1A}. En effet, chez des souris dépourvues de récepteurs 5-HT_{2B} il y a un excès de contrôle négatif exercé par les autorécepteurs 5-HT_{1A} (50).

C'est sur la base du mécanisme d'actions des antidépresseurs traditionnels que l'hypothèse monoaminergique a été découverte.

Les neurotransmissions dopaminergiques et cholinergiques seraient également réduites dans la dépression.

I.6.3 Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Chez les sujets atteints de dépression une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe corticotrope a aussi été suggérée.

Cet axe permet les interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. De plus, il contrôle les réponses aux situations de stress.

Chez un sujet normal, un stimulus provenant de l'environnement ou du corps va être perçu par le système limbique plus précisément par l'hippocampe et l'amygdale qui vont l'interpréter. Si cette information est perçue comme une menace elle sera alors transférée au niveau de l'hypothalamus. L'hypothalamus libère ensuite de la *corticotropin-releasing hormone* (CRH). La CRH va activer l'hypophyse qui en réponse à l'activation par la CRH sécrète de l'*adenocorticotropin hormone* (ACTH). L'ACTH agit sur les glandes surrénales qui vont sécréter des glucocorticoïdes, notamment le cortisol.

Le cortisol ainsi libéré va exercer un rétrocontrôle négatif sur l'activité de l'hypothalamus, de l'hippocampe et du cortex pré-frontal inhibant ainsi la sécrétion du CRH et d'ACTH pour maintenir l'homéostasie de ce système (Voir Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (51).

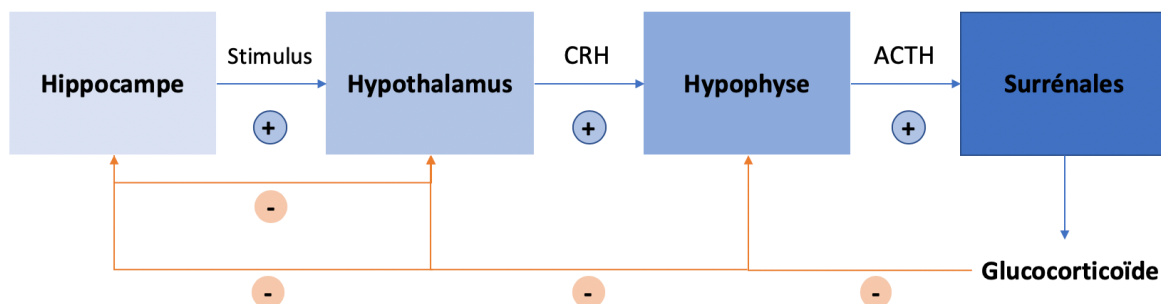


Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (51)

Dans la dépression, ce rétrocontrôle négatif du cortisol n'existerait plus ou serait déficitaire. Ceci a pour conséquence une hypercortisolémie dû à une production constante de CRH et d'ACTH. La majorité des sujets dépressifs présentent ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol. De ce fait les patients se retrouvent dans une situation de stress chronique qui entraîne des effets délétères dont la dépression (52).

Cette augmentation du taux de cortisol, conduirait également à une hyperplasie des surrénales et de l'hypophyse chez certains patients.

I.6.4 Implication du GABA et du Glutamate

L'acide γ aminobutyrique (GABA) et le glutamate sont 2 neurotransmetteurs importants car ils contrôlent l'ensemble des autres neurotransmissions. Leur action est opposée, la neurotransmission gabaergique est inhibitrice alors que la neurotransmission glutamatergique est excitatrice. Physiologiquement, il y a un équilibre entre les deux qui peut être rompu dans certaines pathologies.

1.6.4.1 Système gabaergique

Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central puisqu'il est impliqué dans 30 à 40 % des synapses cérébrales. Découvert dans les années 50, il joue un rôle fondamental dans l'inhibition neuronale en participant au maintien de l'équilibre excitation/inhibition de l'activité électrique du cerveau. Ce contrôle se fait majoritairement via des interneurons courts. Le système GABAergique est omniprésent dans l'ensemble du Système Nerveux Central (SNC) et n'a donc pas de localisation anatomique bien définie à la différence des autres systèmes décrits plus haut.

Le GABA est synthétisé dans le cytoplasme des neurones à partir du glutamate, lui-même synthétisé à partir de deux précurseurs à savoir la glutamine et l' α -cétoglutarate. La glutamine est métabolisée en glutamate par la glutaminase et l' α -cétoglutarate par la glutamate déshydrogénase. Le glutamate est lui métabolisé en GABA par l'intermédiaire de la glutamate décarboxylase qui est retrouvée presque essentiellement dans les neurones GABAergiques (53).

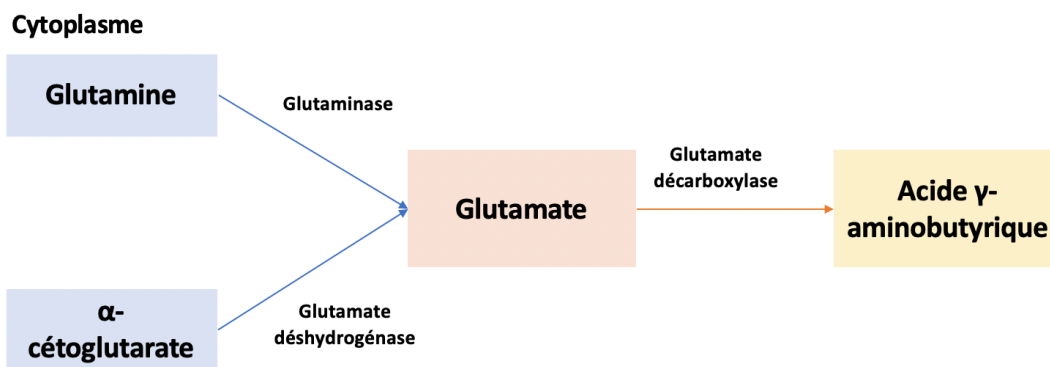


Figure 9 : Biosynthèse du GABA

Une fois synthétisé, le GABA est stocké dans les vésicules synaptiques grâce au transporteur vésiculaire du GABA (VGaT), également appelé transporteurs vésiculaires des acides aminés inhibiteurs (VIAAT).

Après avoir été libéré dans la fente synaptique, le GABA est essentiellement capté par les cellules gliales environnantes plus précisément par les astrocytes mais peut être aussi recapté par les neurones GABAergiques, grâce à un transport actif via des transporteurs du GABA (GAT) dépendant des ions sodium (Na^+) et chlore (Cl^-).

Dans les mitochondries des astrocytes, le GABA est catabolisé en succinate semi-aldéhyde, sous l'action de la GABA transaminase puis en succinate par la succinate-semialdéhyde déhydrogénase qui lui sera réintégré au cycle de Krebs pour reproduire de la glutamine.

Il existe deux grandes familles de récepteurs gabaergique :

- Les récepteurs ionotropes (récepteurs GABA-A et GABA-C) qui sont des récepteurs-canaux à perméabilité chlore. La stimulation de ces récepteurs par le GABA provoque l'ouverture du canal entraînant un flux entrant d'ions Cl^- dans la cellule entraînant une hyperpolarisation. Il en résulte un potentiel post synaptique inhibiteur (PPSI). La

conséquence est une inhibition du fonctionnement cellulaire (54). Ces des récepteurs présentent 2 sites de liaisons aux neurotransmetteurs par récepteur, il faut donc 2 molécules de GABA pour activer le récepteur. Ils possèdent aussi des sites allostériques qui sont distincts du site de liaison qui vont moduler la réponse du GABA. Ces sites sont des cibles thérapeutiques notamment pour les benzodiazépines.

- Les récepteurs métabotropes (GABA-B) sont couplés à des protéines G_i , ils sont à la fois pré et post-synaptique contrairement aux récepteurs GABA-A qui sont essentiellement post-synaptique. La fixation du GABA va activer la sous unité α_i des protéines G, qui va entraîner une inhibition de l'adénylate cyclase, une diminution de la production d'AMPc et donc une inhibition des protéines kinases A. Au niveau post-synaptique, les canaux potassiques ne seront donc pas ou peu phosphorylés ce qui entraîne une augmentation de sortie de potassium et une hyperpolarisation de la membrane du neurone. Il en résulte un PPSI. Au niveau présynaptique les canaux calciques ne seront pas ou peu phosphorylés ce qui se traduit par une inhibition de l'exocytose des neurotransmetteurs.

Le GABA possède de multiples rôles, il est notamment impliqué dans l'induction du sommeil et il a un rôle connu dans la régulation des émotions. En effet, la neurotransmission GABAergique est particulièrement impliquée dans l'apprentissage et dans la réponse à la peur. Dans la dépression, des études cliniques ont montré une réduction des concentrations en GABA au niveau du SNC et une altération de ses récepteurs. Une diminution de la taille des neurones GABAergiques a été aussi remarquée dans le cortex préfrontal et occipital (55).

1.6.4.2 Système glutamatergique

Le glutamate est quant à lui le principal neuromédiateur excitateur du SNC. Le glutamate se trouve à des concentrations beaucoup plus élevées dans le cerveau que les monoamines et dans plus de 80 % des neurones. Le glutamate joue un rôle clé dans la régulation de la neuroplasticité, l'apprentissage et la mémoire. Il existe un équilibre entre les neurotransmissions GABAergiques inhibitrices et glutamatergiques excitatrices qui contribue à l'homéostasie du système. Cette homéostasie est essentielle, car si celle-ci est fragilisée en faveur d'une hyperactivité glutamatergique, un phénomène d'excitotoxicité peut apparaître, conduisant à la mort des neurones. L'excitotoxicité est impliquée dans un certain nombre de troubles du système nerveux central, dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (56).

La voie de synthèse du glutamate est commune à celle du GABA la dernière étape en moins. La glutamate décarboxylase n'est pas présente dans les neurones glutamatergiques. Le glutamate synthétisé est stocké dans des vésicules sécrétoires par les transporteurs vésiculaires du glutamate (VGLUT 1, 2 et 3) pour ensuite être libéré par exocytose.

Le glutamate est recapté par les transporteurs des acides aminés excitateurs (EAAT) présents essentiellement au niveau des cellules gliales. Cette recapture permet de réguler de façon très fine le taux de glutamate dans l'espace synaptique. Un défaut de ces transporteurs seraient impliqués dans différents phénomènes de mort neuronale.

Comme vu précédemment le glutamate est dégradé en GABA par l'intermédiaire de la glutamate décarboxylase (57)

- *Les récepteurs glutamatergiques*

Les récepteurs glutamatergiques sont importants car de nombreuses études montrent que ces cibles sont très prometteuses pour le développement de la prochaine génération de molécules dans le traitement de la dépression. La kétamine agit notamment sur ces récepteurs.

On y retrouve les récepteurs canaux ou ionotropes avec :

- Les récepteurs de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique (AMPA)

Ces récepteurs canaux sont perméables au sodium et au potassium et plus faiblement perméable au calcium. Ces récepteurs sont souvent colocalisés avec les récepteurs NMDA essentiellement au niveau post-synaptique. La liaison seule du glutamate sur ces récepteurs suffit à leur activation. L'activation des récepteurs AMPA génère un PPSE par entrée de Na^+ dans le neurone. Il est également responsable de la dépolarisation qui module l'activation des récepteurs NMDA et est donc impliqué dans le phénomène de potentialisation à long terme.

- Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) :

Au potentiel de repos, ce récepteur est bloqué par un ion magnésium, empêchant le flux ionique. Pour activer complètement ce récepteur canal, il faut 1) une inversion du potentiel de membrane qui est assuré par l'activation des récepteurs AMPA et 2) la liaison de 2 glutamates et 2 molécules de glycine ou de D-sérine sur le récepteur. Le magnésium se déplace laissant ainsi entrer dans le neurone du sodium et du calcium et sortir du potassium. Le flux ionique qui en résulte va entraîner une dépolarisation et un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE). L'entrée importante de calcium va activer des CAM-Kinases permettant le phénomène de potentialisation à long terme impliqué dans le phénomène d'apprentissage et de mémorisation. Ces récepteurs possèdent des sites allostériques qui permettent lorsqu'ils sont activés de moduler (augmenter ou diminuer) les effets du glutamate. Il existe des modulateurs endogènes de ces sites comme le magnésium qui est un inhibiteur et des modulateurs exogènes comme la kétamine que l'on reverra par la suite.

- Les récepteurs kaïnate

La connaissance de ces récepteurs est plus limitée, ils se retrouvent majoritairement exprimés sur les neurones présynaptiques où ils vont réguler la libération de glutamate. Au niveau fonctionnel, ils partagent des propriétés communes avec les récepteurs AMPA.

Il existe également des récepteurs métabotropes au glutamate (mGluR) qui sont des récepteurs couplés aux protéines Gi ou Gq. Au niveau pré-synaptique, ils vont moduler la libération du glutamate ou d'autres neurotransmetteurs. Au niveau post-synaptique, ils vont être impliqués dans la modulation de l'activité des canaux ioniques (K^+ et Ca^{2+}) et des récepteurs AMPA et NMDA. Ils vont également avoir un rôle dans la plasticité neuronale car ils vont activer des facteurs de transcription et entraîner la création de nouvelles synapses.

Avec la découverte dans les années 2000 de l'effet antidépresseur de la kétamine, des chercheurs se sont interrogés sur le rôle du glutamate dans la dépression. Des changements dans

les taux de glutamate ont été observés dans le cerveau des personnes souffrant de troubles dépressifs. La plupart des études indiquent que les taux de glutamate des patients déprimés étaient considérablement plus élevés que chez les témoins sains (56).

I.6.5 Impact de l'inflammation sur la dépression

Concernant l'étiologie de la dépression, une dernière hypothèse moins répandue mais connue depuis quelques années est l'impact de l'inflammation sur celle-ci.

Le système immunitaire comprend un ensemble complexe de cellules, de tissus et d'organes qui assurent conjointement la protection de l'organisme contre les molécules étrangères, tant au niveau intracellulaire qu'extracellulaire. Les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ainsi que d'autres mécanismes, équilibrent la réponse inflammatoire. Dans les cas où les médiateurs inflammatoires sont incapables d'inhiber la réaction immunitaire pro-inflammatoire, un état inflammatoire chronique peut s'ensuivre. L'activation chronique de ce système peut abaisser le seuil de charge allostatique, ce qui contribue au développement de troubles neuropsychiatriques (58). Le concept de charge allostatique fait référence à une usure biologique globale, résultant de l'adaptation à l'environnement via les systèmes de réponse au stress. L'indice de charge allostatique constitue un outil utile pour évaluer objectivement les aspects biologiques du stress chronique dans la pratique clinique (59). L'indice de charge allostatique a été positivement corrélé avec le stress chronique cumulé (facteurs de stress physiques et psychosociaux) et avec un risque élevé de développer des troubles psychiatriques.

Ainsi plusieurs études ont décrit le lien entre l'inflammation et la dépression, bien qu'il soit peu probable que la dépression soit une maladie purement " inflammatoire ". En effet, les preuves s'accumulent pour montrer que la dépression et l'inflammation sont étroitement liées et peuvent s'alimenter mutuellement. C'est-à-dire que les patients atteints de maladies inflammatoires sont plus susceptibles de présenter des troubles dépressifs et qu'un grand nombre de personnes souffrant de dépression majeure présentent des biomarqueurs inflammatoires élevés au niveau périphérique et du liquide céphalorachidien (LCR), même en l'absence d'autres maladies. Il est aussi montré que les patients traités par cytokines (par exemple pour une hépatite chronique) sont plus à risque de développer une dépression.

Les cytokines inflammatoires sont des molécules de signalisation cellulaire qui sont libérées lors de l'inflammation et activent des cascades de signalisation capables d'activer le système immunitaire. Parmi les cytokines on retrouve le facteur de nécrose tumorale – α (TNF – α), l'interféron – γ , l'interleukine – 1 (IL – 1) et IL – 6 qui sont des molécules pro-inflammatoires et ont pour rôle principal de renforcer les réponses immunitaires cellulaires. Ces cytokines provoquent également la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation qui activent davantage le système immunitaire, comme la protéine C-réactive (CRP). Ces marqueurs immunologiques sont retrouvés de façon anormalement élevée chez les patients souffrant de dépression.

Le mécanisme pathologique est encore peu connu mais on a constaté entre autres que ces médiateurs inflammatoires modifiaient la neurotransmission du glutamate et des monoamines, la résistance des récepteurs aux glucocorticoïdes et la neurogenèse dans l'hippocampe. De plus, l'inflammation peut accroître la complexité et la gravité de la maladie, ainsi que la réponse au traitement.

Un certain nombre de maladies inflammatoires, dont le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, la sclérose en plaques, les maladies cardiovasculaires, la douleur chronique et le psoriasis, sont caractérisées par un risque accru de dépression. Par exemple, près de 20 % des sujets atteints de maladies cardiovasculaires souffrent de dépression majeure, les patients diabétiques sont deux fois plus susceptibles de développer une dépression et jusqu'à 70 % des patients atteints de maladies auto-immunes, tels que le lupus érythémateux ou la polyarthrite rhumatoïde souffrent de dépression (60).

II Prise en charge thérapeutique actuelle et mécanisme de résistances

La prise en charge de la dépression est aujourd'hui bien systématisée avec une efficacité explicitement démontrée des traitements médicamenteux (antidépresseurs) et des traitements non médicamenteux (psychothérapies). Pour de nombreuses personnes confrontées à un trouble dépressif les antidépresseurs peuvent jouer un rôle inestimable en aidant à soulager les symptômes et en leur permettant de reprendre la vie qu'ils menaient auparavant.

On estime malgré tout que ces traitements ne sont pas toujours efficaces. En effet, environ un tiers des patients présenteraient une dépression résistante aux traitements chez qui les médicaments standard ont tendance à ne procurer que peu ou pas de soulagement.

Il existe cependant plusieurs stratégies de traitement pour ces patients avant de ne plus avoir d'alternative thérapeutique. On retrouve par exemple l'optimisation, le changement, la combinaison et la potentialisation de traitement que les psychiatres peuvent utiliser pour créer un plan personnalisé pour les patients. Nous reverrons ces stratégies par la suite.

Il existe également des thérapies somatiques (non médicamenteuses), notamment la stimulation magnétique transcrânienne qui cible les cellules nerveuses de la région du cerveau impliquée dans le contrôle de l'humeur et la dépression et l'électroconvulsivothérapie, qui induit des changements au niveau du cerveau pour aider à inverser les symptômes de la dépression.

Dans cette partie nous reviendrons sur les différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses que l'on retrouve actuellement et nous finirons par présenter quelques hypothèses concernant les résistances.

II.1 Prise en charge non médicamenteuse

II.1.1 Psychothérapie

La psychothérapie est la prise en charge non médicamenteuse de la dépression la plus répandue. Elle est un moyen d'aider à se sentir mieux les personnes souffrant de troubles dépressifs mais également d'une grande variété d'autres maladies mentales en éliminant ou en contrôlant les symptômes présents.

Les recherches montrent que la plupart des personnes qui suivent une psychothérapie voient leurs symptômes soulagés. En effet, environ 75 % des personnes qui suivent une psychothérapie en tirent un certain bénéfice (61). Il a été démontré que la psychothérapie améliore les émotions et les comportements et qu'elle est liée à des changements positifs dans le cerveau et le corps. Les avantages comprennent également une diminution des jours d'arrêt maladie, des handicaps et des problèmes médicaux, ainsi qu'une plus grande satisfaction au travail.

La psychothérapie est un traitement collaboratif basé sur la relation bienveillante entre un individu et un psychologue. Fondée sur le dialogue, elle offre un environnement favorable qui permet de parler ouvertement avec une personne objective, neutre et qui ne porte pas de

jugement. Le patient et le psychologue travaillent ensemble pour identifier et modifier les schémas cognitifs et les comportements qui l'empêchent de se sentir bien.

Bien qu'elles reposent sur des bases communes, il existe plusieurs approches de psychothérapie et certains types peuvent mieux fonctionner que d'autres selon le profil du patient, parmi les thérapies les plus courantes, on retrouve notamment :

- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) qui est une approche pratique qui aide les personnes à identifier et à modifier le mode de pensée négatif et les comportements nuisibles qui en émanent. Elle peut aider une personne à se concentrer sur ses problèmes actuels et sur la manière de les résoudre. Elle implique souvent la mise en pratique d'actions dans la vie du patient. La TCC peut être utile dans le traitement de divers troubles, notamment la dépression, l'anxiété, les troubles liés à un traumatisme et les troubles alimentaires. Par exemple, la TCC peut aider une personne souffrant de dépression légère à modérée à reconnaître et à modifier les schémas de pensée et les comportements négatifs qui contribuent à la dépression et à prévenir les rechutes. Ces thérapies sont généralement de court à moyen terme.
- La psychanalyse qui repose sur l'idée que le comportement et le bien-être mental sont influencés par les expériences de l'enfance et par des pensées ou des sentiments répétitifs et inappropriés qui sont inconscients. Une personne travaille avec le thérapeute pour améliorer sa conscience de soi et pour changer ses anciens schémas afin qu'elle puisse mieux prendre sa vie en main. Les approches psychanalytiques se concentrent généralement davantage sur la parole que sur l'action et sont plus longues que la TCC.

En fait, la plupart des thérapeutes ne s'attachent pas à une seule approche. Ils utilisent plutôt des éléments provenant de différentes approches et adaptent leur traitement aux besoins de chaque patient.

La psychothérapie peut être utilisée seule ou en combinaison avec des médicaments ou d'autres thérapies selon le degré de sévérité.

II.1.2 Électroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT ou sismothérapie dans le traitement de la dépression et d'autres troubles psychiatriques consiste en l'induction d'une crise comitiale à visée thérapeutique, au moyen d'un courant électrique à administration transcrânienne.

II.1.2.1 Généralité

L'ECT a été introduite pour la première fois en France dans les années 1940 comme traitement des troubles psychiatriques. Les premières expériences avec ce traitement ont soulevé des inquiétudes quant aux effets secondaires graves, notamment les fractures (avant l'utilisation des agents bloquants neuromusculaires) et les troubles cognitifs (en partie liés à la dose et à la technique). Avec l'introduction des antidépresseurs et les inquiétudes quant aux effets indésirables de cette technique, l'utilisation de l'ECT a décliné. Au cours des dernières décennies, cependant, de nouvelles recherches et des progrès méthodologiques ont suscité un regain d'intérêt pour le rôle de l'ECT dans le traitement des patients souffrant de dépression.

II.1.2.2 Indications et contre-indications

L'ECT est indiquée chez les patients souffrant de dépression (62) :

- En deuxième intention en raison d'une résistance ou d'une intolérance aux traitements pharmacologiques de référence,
- En première intention s'il existe un risque vital à court terme pour le patient ou lorsque que son état n'est pas compatible avec un autre traitement.

La décision de recourir à l'ECT dépend de plusieurs facteurs, notamment la gravité et la chronicité de la dépression du patient, la réponse aux autres traitements, la préférence du patient et une évaluation des risques et des bénéfices. Bien que l'ECT soit très efficace, elle est généralement utilisée après plusieurs essais de médicaments en raison de son risque relativement plus élevé d'effets secondaires.

Par ailleurs des facteurs ont été associés à une efficacité moindre de l'ECT comme un épisode dépressif prolongé, l'absence de réponse aux médicaments ou un diagnostic psychiatrique coexistant tel qu'un trouble de la personnalité.

Il n'y a pas de contre-indications absolues à l'ECT à part l'hypertension intracrânienne du fait de l'élévation de la pression intracrânienne lors de la crise convulsive. Des contre-indications relatives existent, il s'agit des personnes souffrant d'une maladie cardiaque instable telle qu'une ischémie ou des arythmies, d'une maladie cérébrovasculaire telle qu'une hémorragie cérébrale ou d'un accident vasculaire cérébral récent qui peuvent exposer les patients à un risque accru de complications. Le bilan pré-ECT doit donc inclure une évaluation médicale et neurologique complète pour détecter et gérer de telles conditions. L'ECT peut être utilisée en toute sécurité chez les patients âgés et chez les personnes portant un stimulateur cardiaque. L'ECT peut également être utilisée en toute sécurité pendant la grossesse, avec les précautions appropriées et en concertation avec un obstétricien.

Certains médicaments (par exemple, le lithium, la théophylline et les médicaments ayant une action anticonvulsive) peuvent interagir avec l'ECT, et il convient de les réduire ou de les arrêter avant de commencer l'ECT. Les médicaments antidépresseurs sont souvent arrêtés avant le début de l'ECT mais peuvent être utilisés en toute sécurité pendant le traitement ce qui permet de réduire le risque de rechute de la dépression après la fin du traitement.

II.1.2.3 Mise en place

L'ECT est pratiquée pendant que le patient est sous anesthésie générale ; par conséquent, tous les patients doivent subir une évaluation complète par un anesthésiste, y compris une évaluation du risque associé à l'anesthésie, avant le début de l'ECT. Les patients ne sont généralement pas intubés, mais une ventilation au masque avec supplément d'oxygène est utilisée. Des agents bloquants neuromusculaires sont administrés pour prévenir la contraction des muscles squelettiques et d'éventuelles lésions pendant l'activité tonico-clonique.

L'électroencéphalogramme est surveillé pendant l'ECT pour confirmer l'activité de la crise et pour documenter la durée de la crise. La saturation en oxygène, le rythme cardiaque et la pression artérielle sont également surveillés pendant l'intervention.

Pour la mise en place de l'ECT, deux électrodes sont placées en contact avec le scalp, leurs positions courantes sont les suivantes : bilatérale, unilatérale droite et bi-frontale (Voir Figure 10 : Placement des électrodes). Les placements unilatéral droit et bifrontal peuvent être choisis pour réduire les effets secondaires, tandis que le placement bilatéral peut être choisi si les positions unilatérales ou bifrontales droites ont peu de chances d'être efficaces (par exemple, chez les patients chez qui un traitement ECT antérieur avec ces dernières positions a échoué).

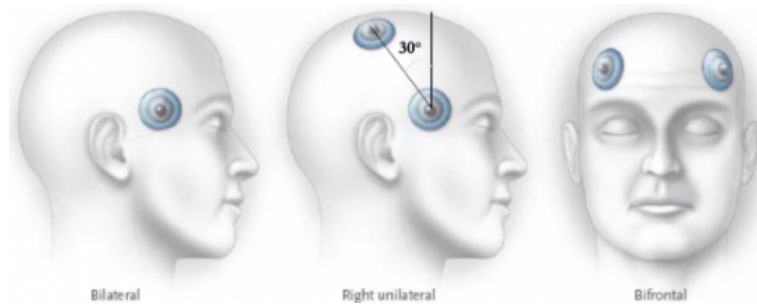


Figure 10 : Placement des électrodes (63)

La dose d'ECT est mesurée en millicoulombs par charge délivrée ; l'énergie administrée doit être suffisante pour induire une activité convulsive. Le seuil épileptogène est variable d'une personne à une autre. Afin de déterminer l'énergie à administrer, une approche, appelée titration, consiste à administrer des doses progressivement plus élevées pendant la première séance d'ECT jusqu'à ce que le seuil de convulsions soit atteint. Une autre approche consiste à utiliser un algorithme de dosage basé sur l'âge, bien que cette technique présente certaines limites, puisque l'âge ne représente qu'un faible pourcentage de la variance du seuil de convulsions.

En France, selon les recommandations en vigueur (62), les ECT sont généralement administrées deux à trois fois par semaine pour un nombre total de séances compris entre 4 et 20, en fonction de la gravité des symptômes du patient et de la rapidité de la réponse. Trois séances par semaine entraînent des résultats plus rapides mais également plus d'effets indésirables. Étant donné qu'un arrêt prématuré de l'ECT peut prédisposer le patient à une rechute, il est important de surveiller l'efficacité du traitement de manière systématique.

L'efficacité peut être surveillée en utilisant des échelles d'évaluation standardisées pour la dépression ou en suivant la gravité de certains symptômes. Il est également essentiel de suivre les effets secondaires qui apparaissent au cours du traitement, comme l'amnésie, en utilisant des échelles d'évaluation des performances cognitives et de la mémoire.

Après une rémission, il est important d'entamer un traitement d'entretien avec un antidépresseur, et chez certains patients, une ECT d'entretien est nécessaire.

II.1.2.4 Effets indésirables

Le taux de mortalité est comparable à celui de l'anesthésie générale, c'est-à-dire 1 pour 10 000 patients traités. Le taux de morbidité est lui estimé à 1 accident pour 1300 à 1400 séances (62).

À court terme, l'ECT provoque une amnésie antérograde qui se résout généralement peu de temps après la fin de l'ECT. En outre, une désorientation post-traumatique ou même un délire

peuvent survenir, mais ces conditions ont également tendance à se résorber dans l'heure qui suit l'intervention.

L'amnésie rétrograde est l'effet indésirable persistant le plus courant de l'ECT. Peu de temps après l'ECT, la plupart des patients ont des trous de mémoire des événements survenus avant le traitement, et l'amnésie rétrograde peut s'étendre sur plusieurs mois ou années. La mémoire des informations autobiographiques est moins affectée par l'ECT que la mémoire des événements de nature impersonnelle. Bien que l'amnésie rétrograde s'améliore souvent au cours des premiers mois suivant l'ECT, pour de nombreux patients, la récupération est incomplète, avec une amnésie prolongée concernant des événements survenus à proximité du moment du traitement. Des variations dans la technique de l'ECT (par exemple, placement unilatéral droit de l'électrode ou le nombre de séances) peuvent réduire considérablement l'incidence et la gravité de l'amnésie rétrograde.

Les autres effets secondaires fréquents de l'ECT sont les maux de tête, les douleurs musculaires, les nausées, la fatigue et les troubles cardiaques transitoires (bradycardie, tachycardie). Malgré les inquiétudes concernant les lésions cérébrales structurelles causées par l'ECT, les études menées sur les humains et les primates non humains n'ont pas mis en évidence de dommages anatomiques.

II.1.2.5 Résultat dans le traitement de la dépression

Cette forme de thérapie a toute une série d'effets sur les caractéristiques neurobiologiques de la dépression. L'ECT augmente les concentrations corticales de GABA et améliore la fonction sérotoninergique. Elle affecte également l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, en améliorant les taux de cortisol. La structure neuronale et la plasticité synaptique semblent également être influencées ; des études animales ont montré une augmentation de la synthèse de facteurs neurotrophiques et de la prolifération cellulaire (63).

L'efficacité, à court terme de l'ECT, dans le traitement des troubles dépressifs a été démontrée chez 85 à 90 % des patients (62), en comparant des résultats d'ECT réelles à des ECT simulées où le patient était anesthésié mais ne recevait pas de véritable stimulus électrique au cours d'études prospectives en double insu.

II.1.3 Stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) développée au milieu des années 80 est un outil non invasif et indolore qui est utilisé pour le diagnostic et le traitement des troubles neurologiques et psychiatriques, ainsi que pour étudier diverses fonctions cognitives. La SMT s'est révélée très prometteuse dans le traitement de la dépression, avec un profil général d'effets indésirables plus léger que celui de l'ECT.

Cette technique a été approuvée dans plusieurs pays notamment aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA), en octobre 2008, pour le traitement de patients atteints de troubles dépressifs (64). En France malgré son utilisation dans de nombreux établissements et l'existence de recommandations françaises, la SMT n'a pas de reconnaissance officielle par les autorités de santé et n'est pas un acte pris en charge par l'assurance maladie.

II.1.3.1 Généralité

La SMT consiste à placer une bobine contre la tête du patient et à générer une série de courtes impulsions magnétiques dirigées vers le cerveau pour stimuler les cellules nerveuses. Les impulsions magnétiques stimulent alors les neurones de la région ciblée et modifient le fonctionnement des circuits cérébraux impliqués. En induisant une dépolarisation neuronale on provoque un changement du schéma de fonctionnement des neurones des circuits impliqués. Ainsi dans un trouble tel que la dépression, les schémas dysfonctionnels du cerveau peuvent changer (65).

Il existe plusieurs types de SMT :

- SMT à impulsion simple (un stimulus à la fois),
- SMT à impulsion double (paires de stimuli séparées par un intervalle variable),
- SMT répétitive ou SMTr (répétition de courtes impulsions à une fréquence élevée séparées par de courtes pauses sans stimulation). La SMTr est la méthode la plus souvent utilisée en milieu clinique.

Pendant toute la durée de l'intervention, le patient reste éveillé et est capable de reprendre ses activités quotidiennes immédiatement après. En effet, la SMT ne requiert pas d'anesthésie et est une technique qui est plutôt bien tolérée. Un traitement dure entre cinq et 60 minutes. Une durée de traitement typique est d'environ quatre à six semaines.

II.1.3.2 Contre – indications et effets indésirables

Les contre-indications de la SMTr sont nombreuses et sont les suivantes :

- avoir des antécédents d'épilepsie ou d'autres troubles convulsifs,
- avoir des implants métalliques dans le crâne,
- avoir des antécédents de toxicomanie au cours des 3 à 6 derniers mois,
- avoir un état de santé instable,
- être enceinte ou tenter de le devenir.

Chez un très faible pourcentage de personnes (moins d'un pour cent), la SMT peut provoquer une crise d'épilepsie induite. C'est pour cela que les personnes ayant des antécédents de crises (autres que celles dues à l'ECT) ne peuvent pas recevoir le traitement.

Les effets secondaires comprennent entre autres le clignement involontaire des yeux ou la contraction des muscles faciaux, qui ne sont pas douloureux et ne se poursuivent pas après la stimulation. Des étourdissements ou des vertiges peuvent survenir mais disparaissent généralement rapidement. Lorsque les personnes ne sont pas habituées au traitement, une douleur au niveau du site de stimulation peut se produire. Un léger mal de tête peut survenir chez environ un quart des personnes, mais il disparaît généralement dans les 24 heures ou avec l'administration de paracétamol.

II.1.3.3 Application thérapeutique

La SMT a montré des effets positifs dans le cadre de diverses maladies psychiatriques et neurologiques telles que les troubles dépressifs et anxieux, la schizophrénie, les TOC, la maladie de Parkinson, le trouble du spectre autistique, les AVC, les douleurs neuropathiques et l'acouphène.

L'effet antidépresseur de la SMT s'expliquerait de par son effet activateur sur la neurotransmission des monoamines par de l'inhibition des zones du système limbique (amygdales, thalamus, cingulum antérieur) qui sont impliquées dans la régulation de l'humeur. Il y aurait aussi un surcroît des effets neurotrophiques et neuroplastiques.

II.1.3.4 SMTr et ECT

En comparaison à l'ECT, il n'y a pas d'études contrôlées pour montrer le résultat de la SMT dans le traitement de la dépression majeure. Il est donc difficile de faire un comparatif entre ces deux méthodes. Cependant plusieurs méta-analyses montrent que la SMTr serait moins efficace que l'ECT (66). Par conséquent, en l'état actuel des connaissances scientifiques, aucune recommandation formelle ne peut être formulée en faveur de l'utilisation de la SMTr.

II.2 Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse est très souvent utilisée pour aider à soulager les symptômes causés par la dépression ou l'anxiété. On utilise des médicaments appelés communément des antidépresseurs ou des psychotropes thymoanaleptiques. Ils sont également utilisés pour traiter d'autres affections psychiatrique telles que les troubles anxieux mais également d'autre pathologie comme la boulimie ou les douleurs chroniques.

Découvert de manière fortuite, les premiers antidépresseurs font leur apparition en 1957 en constatant l'effet euphorisant d'un médicament initialement destiné au traitement de la tuberculose, l'iproniazide.

Les antidépresseurs peuvent prendre jusqu'à plusieurs semaines avant d'être pleinement efficaces. Les premiers signes de l'efficacité du médicament sont un meilleur sommeil, un meilleur appétit et une plus grande énergie. L'amélioration de l'humeur intervient généralement plus tard.

Dans cette partie, nous allons passer en revue les différentes classes d'antidépresseur existantes sur le marché.

Parmi les classes actuelles d'antidépresseur nous retrouvons :

- Les tricycliques (TCA) ;
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ;
- Les antidépresseurs atypiques ;
- Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) ;
- Les autres antidépresseurs.

II.2.1 Les molécules

II.2.1.1 Les tricycliques

Aussi appelé imipraminiques, les tricycliques sont ainsi nommés parce que la structure chimique de ces médicaments comporte trois cycles (voir Figure 11 : Structure moléculaire de base des antidépresseurs tricycliques). Il existe une exception avec la maprotiline qui est quadricyclique. Ils sont parmi les premiers antidépresseurs développés. Ils sont utilisés pour traiter la dépression, la fibromyalgie, certains types d'anxiété, et ils peuvent aider à contrôler la douleur chronique (67).

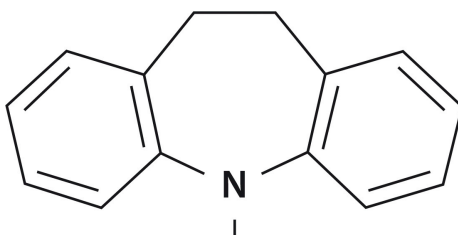


Figure 11 : Structure moléculaire de base des antidépresseurs tricycliques (67)

L'imipramine (Tofranil®) a été le premier tricyclique à être commercialisé en France, de nombreuses autres molécules ont été développées par la suite, on y retrouve également :

- La clomipramine (Anafranil®) ;
- La trimipramine (Surmontil®) ;
- L'amitriptyline (Laroxyl®) ;
- La doxépine (Quitaxon®) ;
- La dosulépine (Prothiaden®) ;
- L'amoxapine (Défanyl®) ;
- La maprotiline (Ludiomil®).

II.2.1.2 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS sont des antidépresseurs de seconde génération mis au point au cours des années 80, parmi lesquels on retrouve :

- La fluoxétine (Prozac®) ;
- La fluvaxamine (Floxyfral®) ;
- La paroxétine (Deroxat®) ;
- La citalopram (Séropram®) ;
- L'escitalopram (Seroplex®) ;
- La sertraline (Zoloft®).

II.2.1.3 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Antidépresseurs de troisième génération, on retrouve :

- La duloxétine (Cymbalta®) ;
- La venlafaxine (Effexor®) ;
- Le milnacipran (Ixel®).

II.2.1.4 Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)

Deux antidépresseurs représentent cette classe :

- L'iproniazide (Marsilid®) ;
- La moclobemide (Moclamine®).

II.2.1.5 Les autres antidépresseurs

Les antidépresseurs suivants ne peuvent être regroupés car ils présentent des mécanismes d'action, des propriétés et des structures moléculaires différents.

- *Antidépresseurs atypiques*
 - La miansérine (Athymil®) ;
 - La mirtazapine (Norset®) ;
 - La tianeptine (Stablon®).
- *L'agomélatine (Voldoxan®)*
- *La vortioxétine (Brintellix®)*

Avec une autorisation de mise sur le marché obtenue en 2013, la vortioxétine est l'antidépresseur le plus récent.

II.2.2 Mécanisme d'action

Ce sont des classes de médicaments différentes mais leurs mécanismes d'action restent proches. Ils entraînent, au niveau neuronal et synaptique, une modification des neurotransmissions monoaminergiques.

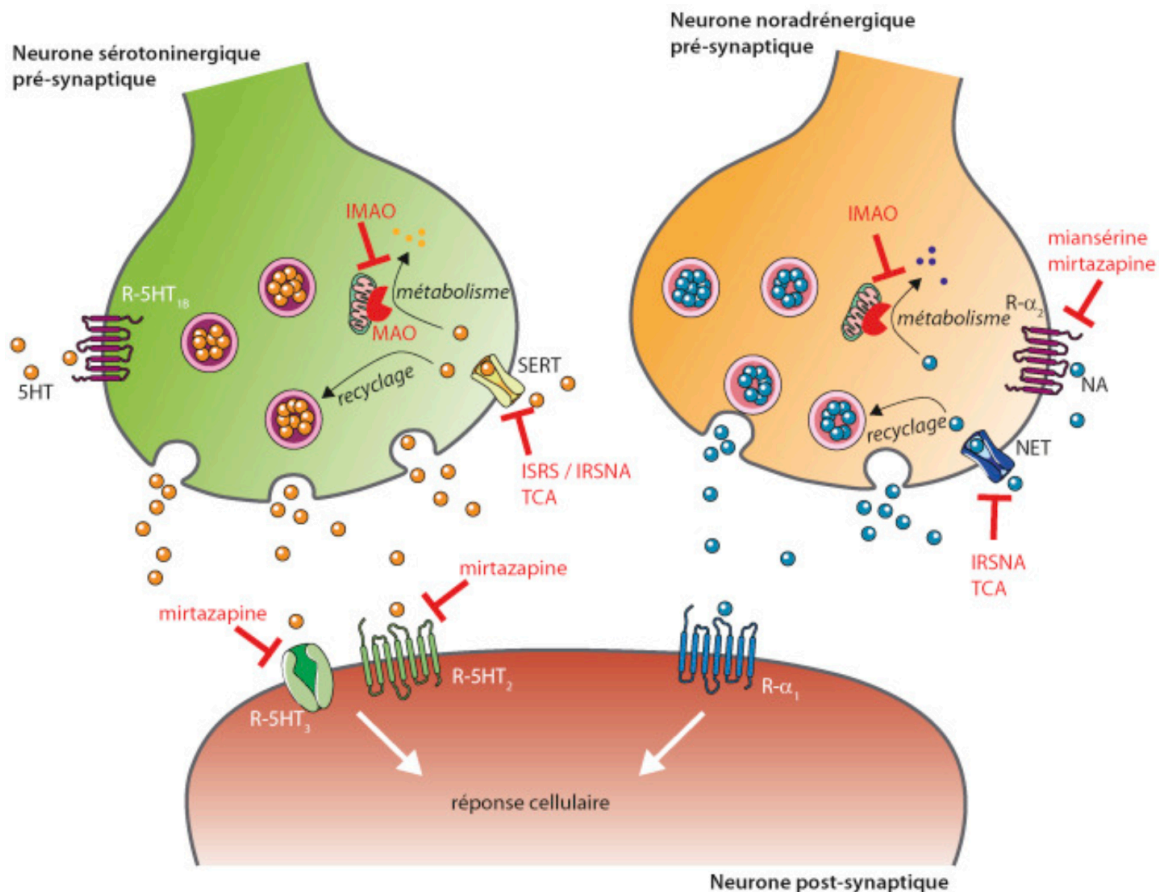


Figure 12 : Cibles pharmacologiques des différentes classes d'antidépresseurs (67)

II.2.2.1 Les tricycliques

Ce sont des inhibiteurs des transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la NA (inhibiteur du transporteur NET) et/ou de la 5-HT (inhibiteur du transporteur SERT) (voir Figure 12 : Cibles pharmacologiques des différentes classes d'antidépresseurs (67)).

Le transporteur NET permet la recapture de 90% la NA libérée, mais il peut également recapter la dopamine (DA) et la sérotonine (NA>DA>5-HT) (68). Le SERT quant à lui permet la recapture de 90% de sérotonine et possède une bonne sélectivité pour ce neurotransmetteur.

En inhibant leur recapture, les tricycliques augmentent la concentration en NA et 5-HT dans la fente synaptique. Les neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique seront par conséquent augmentées.

Les antidépresseurs tricycliques ont une sélectivité plus ou moins marquée pour les transporteurs NET et SERT. L'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine, la trimipramine, la dosulépine, la doxépine, et l'amoxapine n'ont pas de sélectivité préférentielle pour le transporteur NET ou SERT contrairement à la maprotiline qui est sélective du NET. Ainsi elle va augmenter la neurotransmission NA et de façon moindre la neurotransmission 5-HT.

La problématique avec cette classe est qu'elle n'est pas sélective des transporteurs. En effet, ce sont également des antagonistes des récepteurs muscariniques M_1 , des récepteurs histaminiques H_1 , des récepteurs 5-HT (dont 5-HT₂) et des récepteurs α -adrénergiques. Ceci peut expliquer qu'ils vont entraîner de nombreux effets indésirables.

II.2.2.2 Les ISRS

Ce sont des inhibiteurs sélectifs du transporteur de la recapture pré-synaptique de la sérotonine (voir Figure 12 : Cibles pharmacologiques des différentes classes d'antidépresseurs (67)). C'est-à-dire une action sélective sur la neurotransmission 5-HT. De ce fait, il y a une augmentation du taux de la sérotonine dans la fente synaptique, ce qui son intensifie action sur tous ses récepteurs. Par rapport aux tricycliques, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique, ce qui a des avantages. Ils possèdent par exemple une bonne tolérance cardiaque. Ce qui permet de les utiliser de façon privilégiée chez la personne âgée (67).

II.2.2.3 Les IRSNA

Les IRSNA agissent en inhibant à la fois, le transporteur NET et SERT. On aura une élévation de la concentration de la NA et de la 5-HT dans la fente synaptique et donc une augmentation de la transmission de ces neurotransmetteurs (67).

Ils se sont beaucoup développés en raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques. L'intérêt de ces molécules est qu'elles ont un bien meilleur profil de tolérance avec notamment des effets anti- cholinergiques faibles (voire inexistant).

II.2.2.4 Les IMAO

L'iproniazide est un inhibiteur irréversible et non sélectif des MAO-A et MAO-B. Pour rappel les MAO-A et B agissent respectivement sur la dégradation pré-synaptique de la noradrénaline de la sérotonine et de la dopamine. Il faudra attendre la synthèse de nouvelles MAO pour que le neurone retrouve ses fonctions habituelles (67).

Le moclobémide est un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, il aura donc une action plus courte.

Ces molécules entraînent une diminution de la dégradation de NA et de la sérotonine et donc une augmentation des neurotransmissions associées.

II.2.2.5 Les autres antidépresseurs

- *Antidépresseurs atypiques*

La miansérine et la mirtazapine n'agissent pas sur la recapture des neurotransmetteurs mais ce sont des antagonistes des récepteurs alpha-2-présynaptiques. On aura donc une inhibition du retrocontrôle négatif exercé par la noradrénaline sur sa propre libération et donc une augmentation de sa libération et de sa neurotransmission (67).

La mirtazapine aura comme caractéristique supplémentaire d'être un agoniste des récepteurs 5-HT₁, un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ provoquant l'augmentation des transmissions sérotoninergiques.

Ce sont aussi des antagonistes du récepteur H₁ entraînant des effets sédatifs importants.

La tianeptine a un mécanisme d'action encore mal connu, les caractéristiques qui lui sont attribuées sont les suivantes :

- Elle augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle ;
- Elle augmente la vitesse de recapture de la sérotonine. Ceci pourrait s'expliquer par l'induction de la synthèse de SERT.

- *L'agomélatine (Voldoxan®)*

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2. Elle va synchroniser le cycle veille/ sommeil par son action sur les récepteurs de la mélatonine au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Elle va également prendre la place de la mélatonine sur ses récepteurs, ce qui aura pour effet de diminuer le besoin en mélatonine endogène. La mélatonine sera alors moins synthétisée et on aura une augmentation indirecte de la concentration en 5-HT qui est le précurseur de synthèse de la mélatonine.

Au niveau du cortex préfrontal, elle augmente la transmission noradrénergique et dopaminergique en bloquant les récepteurs 5HT2c.

- *La vortioxétine (Brintellix®)*

La vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1B, un agoniste des récepteurs 5-HT1A et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, ce qui conduit à la modulation de la neurotransmission 5-HT, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate.

II.2.3 Indications thérapeutiques

II.2.3.1 *Épisodes dépressifs caractérisés*

L'ensemble des médicaments antidépresseurs est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés. Il y a cependant des indications secondaires dépendant de chaque classe et chaque molécule.

II.2.3.2 *Les tricycliques*

En pratique, ces molécules sont réservées aux états dépressifs d'intensité moyenne à sévère et/ou s'il y a échec ou intolérance aux autres antidépresseurs. Leur délai d'action est de l'ordre du mois, ce sont des molécules efficaces mais qui entraînent de nombreux effets indésirables (69).

D'autres indications existent pour certains d'entre eux :

- L'imipramine, la clomipramine, l'amitriptyline ont pour indications complémentaires les douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte, les migraines en traitement de

fond, les algies rebelles et l'énurésie nocturne de l'enfant de plus de 6 ans dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (69)(70).

- La clomipramine aura une indication en plus dans les troubles paniques, les épisodes dépressifs chez le schizophrène et les TOC (70).

II.2.3.3 Les ISRS et IRSNA

En pratique ces molécules sont utilisées en première intention. Elles ont un délai d'action et une efficacité similaire aux tricycliques mais un meilleur profil de tolérance.

En dehors de leur indication dans les troubles dépressifs, les ISRS et les IRSNA peuvent être utilisés dans différents troubles anxieux en raison de leur propriétés anxiolytiques (71)(72):

- Le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie ;
- Le traitement de la phobie sociale ;
- Le traitement du trouble anxieux généralisé.

Certains ISRS seront aussi indiqués dans le traitement des TOC. Les IRSNA peuvent être indiqués dans les traitements de la douleur neuropathique chez le patient diabétique (duloxétine).

II.2.3.4 Les autres antidépresseurs

La miansérine, la mirtazapine, la tianeptine et l'agomélatine ne sont indiqués que pour les épisodes dépressifs caractérisés.

II.2.3.5 Les IMAO

Comme tous les antidépresseurs actuels, ils ont un délai d'action de l'ordre du mois. Ils sont efficaces mais ont des effets secondaires très importants et seront donc utilisés dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés seulement après échec des autres traitements en dernier recours. Ils sont très peu prescrits (moins de 1% des prescriptions) (73).

II.2.4 Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

II.2.4.1 Communs à tous les antidépresseurs

- *Aggravation transitoire de l'état dépressif*

En début de traitement on peut observer une aggravation transitoire de l'état dépressif. Cela serait dû entre autres à l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} vu précédemment produisant un rétrocontrôle négatif. Ceci est transitoire car la stimulation renforcée des autorécepteurs entraîne une hyperactivation de ces derniers et donc leur désensibilisation (67).

- *Augmentation du risque suicidaire*

Cette augmentation du risque suicidaire en début de traitement peut s'expliquer par une levée de l'inhibition psychomotrice qui survient avant l'amélioration de l'humeur. Il y a ainsi une

augmentation du risque de passage à l'acte (67). Ce risque se retrouve particulièrement chez les jeunes et dans certaines dépressions névrotiques. Une études cliniques contrôlés versus placebo a montré une élévation du risque de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux sous placebo.

Une surveillance étroite de ces patients, devra accompagner le traitement médicamenteux, en particulier au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients ainsi que leur entourage devront être alertés de l'importance de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement (irritabilité, agressivité, colère).

On prévient souvent le passage à l'acte par la mise en place d'un anxiolytique comme une benzodiazépine prescrite pour 1 mois.

- *Réaction paradoxales, anxieuses, délires et hallucinations*

Nous allons retrouver ces réactions principalement chez les patients psychotiques.

- *Inversion très rapide sur l'humeur*

Chez certains patients souffrant de troubles maniaco-dépressifs, il y a une inversion très rapide de l'humeur, les patients en phase dépressive peuvent brutalement passer en phase maniaque.

- *Effet rebond à l'arrêt du traitement*

Les antidépresseurs peuvent présenter un effet rebond à leur arrêt et éventuellement une apparition d'un syndrome de sevrage qui se manifeste par :

- Au niveau du SNC : des irritabilités, de l'anxiété, des troubles du sommeil,
- Au niveau du tractus gastro-intestinal : des nausées, vomissements, diarrhées,
- Et chez certains patients, existence d'un symptôme pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, frissons, ...).

Pour tous les antidépresseurs, il doit y avoir un arrêt progressif du traitement c'est-à-dire une diminution progressive de la dose chaque semaine/mois selon la durée du traitement et le principe actif utilisé.

- *Autres effets*

D'autres effets peuvent êtres engendrés par les antidépresseurs :

- Des troubles sexuels, c'est-à-dire une baisse de la libido et une dysfonction érectile ;
- Une prise de poids ;
- Des troubles hématologiques ;
- Des réactions allergiques, tous les antidépresseurs sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit.

II.2.4.2 Effets propres aux antidépresseurs tricycliques

- *Effets neuropsychiques liés aux effets centraux*

Ils sont liés aux propriétés antagonistes de ces molécules sur les récepteurs muscariniques, histaminergiques, sérotoninergiques et alpha – adrénérergique. On y retrouve de l'anxiété, de l'insomnie qui va entraîner des somnolences diurnes, de la confusion surtout chez les personnes âgées chez qui des précautions d'emploi et une surveillance devront être mis en place. Il y a également une diminution du seuil épileptogène et une inhibition psychomotrice qui est augmentée. Chez les patients épileptiques ou avec des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement (69).

- *Effets atropiniques liés au blocage des récepteurs muscariniques*

Nous retrouverons les effets anticholinergiques habituels avec (69):

- La sécheresse buccale (chez 50 % des patients au moins) ;
- Au niveau du tractus gastro-intestinal : diminution de la motilité, constipation, douleurs abdominales ;
- Au niveau oculaire : mydriase, trouble d'accommodation et risque de glaucome. Cette classe ne doit pas être prescrite s'il y a un risque connu de glaucome. Une diminution de la sécrétion lacrymale et l'accumulation de sécrétions mucoïdes peuvent également survenir entraînant des lésions de l'épithélium cornéen chez les porteurs de lentilles de contact.
- Au niveau cardiaque : tachycardie, risque de trouble du rythme ;
- Au niveau vésical : rétention urinaire. Ils sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique et de troubles de la miction.

Il faudra prendre en compte le fait que les autres substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et les éviter.

- *Effets cardiovasculaires liés aux propriétés antagonistes des récepteurs alpha-adrénérergiques :*

On peut retrouver des problèmes d'hypotension orthostatique, ceci aboutit à une interaction médicamenteuse de façon générale avec tous les antihypertenseurs.

Des modifications de la conduction et des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir et sont potentiellement mortel en cas de surdosage. Cette classe ne sera pas prescrite en cas de trouble de la conduction et d'infarctus du myocarde récent. Il faudra également veiller à ne pas les associer avec des anti-arythmiques, des sympathomimétiques et des amphétamines.

II.2.4.3 Effets propres aux ISRS et aux IRSNA

Les effets indésirables de ces classes seront en règle générale peu importants mais seront plus fréquents chez les personnes âgées et en début de traitement.

- *Effets digestifs*

Les effets digestifs sont fréquemment retrouvés (chez 10 à 20 % des patients). Ils apparaissent en début de traitement mais disparaissent généralement au bout de quelques jours seulement. Ces effets sont dus à la stimulation de la neurotransmission 5-HT au niveau périphériques qui entraînent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des constipations (71).

- *Effets neuropsychiques*

L'utilisation de ces classes a été associée à la présence d'asthénie, d'anxiété, de nervosité, d'agitation, d'euphorie mais également au développement de troubles extra-pyramidaux et d'akathisie (impatiences, besoin de bouger souvent et incapacité à rester assis tranquillement).

- *Autres effets*

- Troubles sexuels : troubles de l'éjaculation, anorgasmie ;
- Hypersudation, hyponatrémie : cela va entraîner des interactions médicamenteuses avec les diurétiques ;
- Modification de l'appétit (augmentation ou diminution entraînant une prise ou une perte de poids).

- *Syndrome sérotoninergique*

Un syndrome sérotoninergique peut survenir en cas de surdosage et peut être mortel. Il faut être vigilants en cas de (67) :

- Les symptômes digestifs : diarrhée ;
- Les symptômes végétatifs : sueurs, hyperthermies ;
- Les symptômes moteurs : tremblements, convulsions ;
- Les symptômes neuropsychiques : confusions, agitation, troubles de la conscience, coma ;
- +/- Les symptômes cardiaques : hypertension, tachycardie, modification de l'électrocardiogramme avec risque de troubles du rythme (allongement de l'intervalle QT).

- *Effets spécifiques aux IRSNA*

Nous allons retrouver des effets cardiovasculaires dus à l'amélioration de la neurotransmission noradrénergique qui peut entraîner une tachycardie, une fréquence cardiaque augmentée et une hypertension artérielle (72).

- *Iatrogénie médicamenteuse*

Pour les ISRS, le métabolisme hépatique est réalisé par des isoformes du CYP450. Ceci va engendrer de nombreuses interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de CYP450.

II.2.4.4 Effets propres aux IMAO

Les effets indésirables des IMAO sont importants d'autant plus avec les IMAO non sélectif.

Sont retrouvés parmi les effets secondaires (73):

- Les troubles neuropsychiques tels que l'anxiété, l'agitation, l'insomnie, les céphalées, les vertiges ;
- Les troubles cardiovasculaires tels que l'hypotension orthostatique, la tachycardie et un risque de pic hypertenseur ;
- Les troubles immuno-allergiques tels que le prurit, l'urticaire, les hépatites cytolytiques.

Il en découle une surveillance accrue de la pression artérielle, de la fonction rénale et hépatique.

II.2.4.5 Effets propres aux autres antidépresseurs

- *Antidépresseurs atypiques*

Les effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine sont principalement neuropsychiques. Nous pouvons avoir plus faiblement des effets anticholinergiques pour la mirtazapine. On retrouve de la somnolence (effet antihistaminique), augmentation de l'appétit (prise de poids), hypotension orthostatique (effet alphabloquant), vertiges, sécheresse buccale et constipation (effet atropinique) (74).

Des anomalies hépatiques et hématologiques (par exemple l'agranulocytose) sont possibles nécessitant une réduction de la posologie et une surveillance de la numération-formule sanguine surtout chez les plus de 65 ans.

La tianeptine présente des effets indésirables très similaires avec en plus une grande pharmacodépendance qui a pour conséquence d'avoir des règles de prescription sévère limitée à 28 jours (liste I suivant le régime des stupéfiants).

- *L'agomélatine (Voldoxan®)*

L'effet indésirable essentiel de l'agomélatine est le risque d'atteinte hépatique. Il faut faire un bilan hépatique avant le traitement et une surveillance pendant tout le traitement. Une augmentation des transaminases d'un facteur 3 par rapport au début du traitement signe un arrêt définitif du traitement (75).

Ceci entraîne une contre-indication avec l'alcool ainsi qu'avec tous les médicaments qui sont à risque d'atteintes hépatiques.

II.3 Stratégie de prise en charge actuelle de la dépression

II.3.1 Objectif de la prise en charge

La prise en charge de la dépression va avoir plusieurs objectifs :

- Prévenir le suicide, qui est un risque majeur premier dans la dépression ;
- Rechercher les causes possibles, qu'elles soient organiques et/ou psychologiques. La dépression peut par exemple s'expliquer par des événements dans la vie de personnes (deuils, maladie...) ;
- Sélectionner le traitement le mieux adapter en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif ;
- Analyser l'environnement social et familial du patient afin d'accompagner la prise en charge. Les personnes seules sans soutien sont d'avantage fragilisées.
- Suivre le patient sur l'efficacité et la tolérance du traitement.

II.3.2 Stratégie thérapeutique selon l'intensité du trouble

Selon les recommandations de la Haute Autorités de Santé (HAS) (27), la stratégie de prise en charge thérapeutique va dépendre de l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé.

- *Épisode dépressif caractérisé d'intensité légère*

En première intention une psychothérapie de soutien sera proposée par le médecin généraliste en fonction du choix du patient et de l'accessibilité à ce traitement. Le médecin généraliste peut également orienter le patient vers un psychiatre. Le patient sera suivi et une évaluation de l'efficacité de la prise en charge se fera après 4 à 8 semaines. À partir de ce moment plusieurs cas de figures sont possibles, soit le patient présente :

- Une rémission complète ;
- Une rémission partielle, dans ce cas il y a une poursuite de la psychothérapie de soutien ;
- Une persistance ou une aggravation des symptômes qui conduira à une réévaluation du diagnostic (EDC d'intensité modérée) et une consultation psychiatrique.

- *Épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée*

Selon le choix du patient et du médecin généraliste, un traitement antidépresseur pourra être instauré en complément d'une psychothérapie de soutien avec si besoin un avis psychiatrique. Comme pour le premier cas une évaluation de l'efficacité de la prise en charge se fera après 4 à 8 semaines. À partir de ce moment plusieurs cas de figures sont possibles, soit le patient présente :

- Une rémission complète ;
- Une rémission partielle, dans ce cas il y a une poursuite de la psychothérapie de soutien et le cas échéant une augmentation de la posologie ou un changement d'antidépresseur ;
- Une persistance ou une aggravation des symptômes qui conduira à une réévaluation du diagnostic (EDC d'intensité sévère).

- *Épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère*

En premier lieu le médecin prescrira un traitement antidépresseur et le patient nécessitera un avis psychiatrique avec une psychothérapie.

À 4 à 8 semaines a lieu le suivi du patient pour lequel il y a plusieurs cas de figures possible, soit le patient présente :

- Une rémission complète dans ce cas le patient poursuit le traitement antidépresseur 6 mois à un an ;
- Une rémission partielle ou une persistance ou aggravation des symptômes, dans tous ces cas il faudra reconsidérer la prise en charge en concertation avec le psychiatre avec possibilité d'une hospitalisation selon les cas.

II.3.3 Mise en place et durée du traitement

La mise en place d'un traitement implique un bilan pré-thérapeutique avec le patient qui va permettre de recueillir d'éventuels antécédents allergiques ou de vérifier l'absence de contre-indication. L'antidépresseur doit être choisi en tenant compte des caractéristiques de chaque personne (sujet âgé, atteinte rénale, atteinte hépatique) et doit être introduit de manière progressive.

Comme vu précédemment, le délai d'action des antidépresseurs est d'au moins 2 à 3 semaines à partir du moment où la posologie efficace est atteinte afin d'observer des effets bénéfiques. Cependant il faudra en principe attendre 4 à 6 semaines avec de juger l'efficacité du traitement.

La surveillance en début de traitement est importante, d'une part afin de maîtriser la levée d'inhibition qui peut apparaître dans les 15 jours et d'autre part pour confirmer la réponse à la pharmacothérapie et évaluer la tolérance.

Nous allons observer plusieurs phases de traitement (76) :

- Phase aiguë : cette phase vise la rémission complète si possible des symptômes et dure de 6 à 12 semaines ;
- Phase de consolidation : cette phase permet de prévenir la recrudescence des symptômes et dure de 4 à 12 mois selon les patients. Pendant cette phase, on continue d'administrer la même posologie d'antidépresseur que lors de la phase aiguë.
- Phase de maintien : L'objectif de la phase de maintien est de prévenir la récurrence, à savoir, la survenue d'un nouvel épisode dépressif. Habituellement, la durée du traitement dépend de la sévérité du trouble. Les patients nécessitant un traitement de maintien sont les patients qui présentent un haut risque de récurrence à court terme, c'est-à-dire :
 - Les patients ayant déjà eu au moins trois épisodes dépressifs ;
 - Les patients ayant déjà eu deux épisodes dépressifs et qui présentent un facteur de risque associé ;
 - Les patients souffrant d'une dépression chronique.

La durée totale moyenne du traitement d'un épisode est entre 6 mois et 1 an. Cela sera à adapter en fonction des risques de récurrences.

II.3.4 Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit être préparé et programmé avec le patient, celui-ci doit être informé du syndrome de sevrage et à plus long terme des risques de rechute. L'arrêt se fera progressivement particulièrement pour les antidépresseurs ayant une demi-vie courte (paroxétine, escitalopram, venlafaxine, ...).

La diminution des posologies sera proportionnelle à la durée du traitement :

- Traitement inférieur à 1 an : arrêt en quelques semaines (avec par exemple une baisse de 25 % de la dose toutes les semaines) ;
- Traitement supérieur à 1 an : arrêt en quelques mois (avec par exemple une baisse de 25 % de la dose tous les mois).

II.3.1 Choix de l'antidépresseur

L'antidépresseur choisi sera le mieux toléré, le moins toxique, et le plus simple à prescrire en fonction du patient.

Au regard de leur tolérance qui est la meilleure, les ISRS et les IRSNA seront prescrits en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère. Les antidépresseurs atypique, à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine pourront également être prescrits en première intention (27).

En raison de leur toxicité cardiaque, les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en deuxième intention.

La tianeptine et l'agomélatine sont préconisés seulement en troisième intention, en raison de la dépendance induite par la tianeptine et de la toxicité hépatique de l'agomélatine.

En dernier recours, sont recommandés les IMAO, après échec des autres alternatives thérapeutiques, étant donné leurs nombreux effets indésirables et leurs interactions médicamenteuses.

II.3.2 Prise en charge de l'échec thérapeutique et de la dépression résistante

La dépression résistante est définie généralement comme l'absence ou l'insuffisance de réponses à au moins deux antidépresseurs ayant des mécanismes d'action différents utilisés avec une dose et une durée appropriées. Il semble important dans certains contextes de contrôler l'observance thérapeutique pour considérer une dépression résistante. Pour cela, il existe plusieurs moyens comme le dosage plasmatique des antidépresseurs qui semble être la méthode la plus fiable (77).

• *Optimisation du traitement*

En cas d'absence de réponse au traitement et avant de considérer cela comme une dépression résistante la première étape à envisager va être de modifier la posologie du traitement et éventuellement d'arrêter les autres traitements pouvant être dépressogènes.

- *Changement de médicament antidépresseurs*

Habituellement, si aucune amélioration n'est observée, on remplacera un antidépresseur par un autre n'ayant pas le même mécanisme d'action bien que deux molécules d'une même classe puissent avoir une efficacité différente. En première intention il s'agira alors souvent de changer un ISRS par un IRSNA ou l'inverse ou bien avec un antidépresseur atypique (à l'exception de la tianeptine) voir un tricyclique.

Comme énoncé précédemment, l'utilisation des IMAO est souvent recommandée en dernière intention parfois même après les ECT.

Il existe plusieurs méthodes de substitution (78) :

- Changement concomitant : diminution progressive de la posologie du traitement initial simultanément à un accroissement progressif de la posologie du nouveau traitement. Ce type de méthode est recommandée en cas de changement à part quand un IMAO fait partie du traitement qu'il soit dans le traitement initial ou dans le nouveau ;
- Changement par chevauchement : maintien de la molécule initiale à dose efficace, pendant que la posologie de la nouvelle molécule atteigne sa dose efficace, puis diminution progressive de la posologie du traitement initial ;
- Changement séquentiel : diminution progressive jusqu'à l'arrêt du traitement initial, avant mise en place du nouveau traitement.

- *Association de médicament antidépresseurs*

L'association de médicaments antidépresseurs est préconisée suite à une réponse partielle c'est-à-dire en ayant encore quelques symptômes résiduels au traitement initial, bien conduit après une durée de 4 à 6 semaines (76).

En première intention, il est recommandé d'associer les ISRS, les IRSNA et les tricycliques avec un antidépresseur atypique (miansérine et mirtazapine). En seconde intention on pourra éventuellement les associer avec l'agomélatine. Une fois la rémission complète obtenue avec une absence durable de symptômes ou la présence minimale de quelques l'association devra être maintenue 6 mois.

- *Autres approches*

La SMT et l'ECT peuvent être utilisés en seconde intention en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements pharmacologiques. L'ECT peut être aussi utilisé en première intention s'il existe un risque vital à court terme pour le patient ou lorsque son état n'est pas compatible avec un autre traitement.

On peut également opter pour une stratégie de potentialisation du traitement antidépresseur. En effet, en cas de réponse partielle au traitement initial certaines molécules peuvent renforcer les effets bénéfiques du médicament utilisé. Les molécules pouvant être utilisées sont le lithium, la quétiapine, l'aripiprazole et les hormones thyroïdiennes.

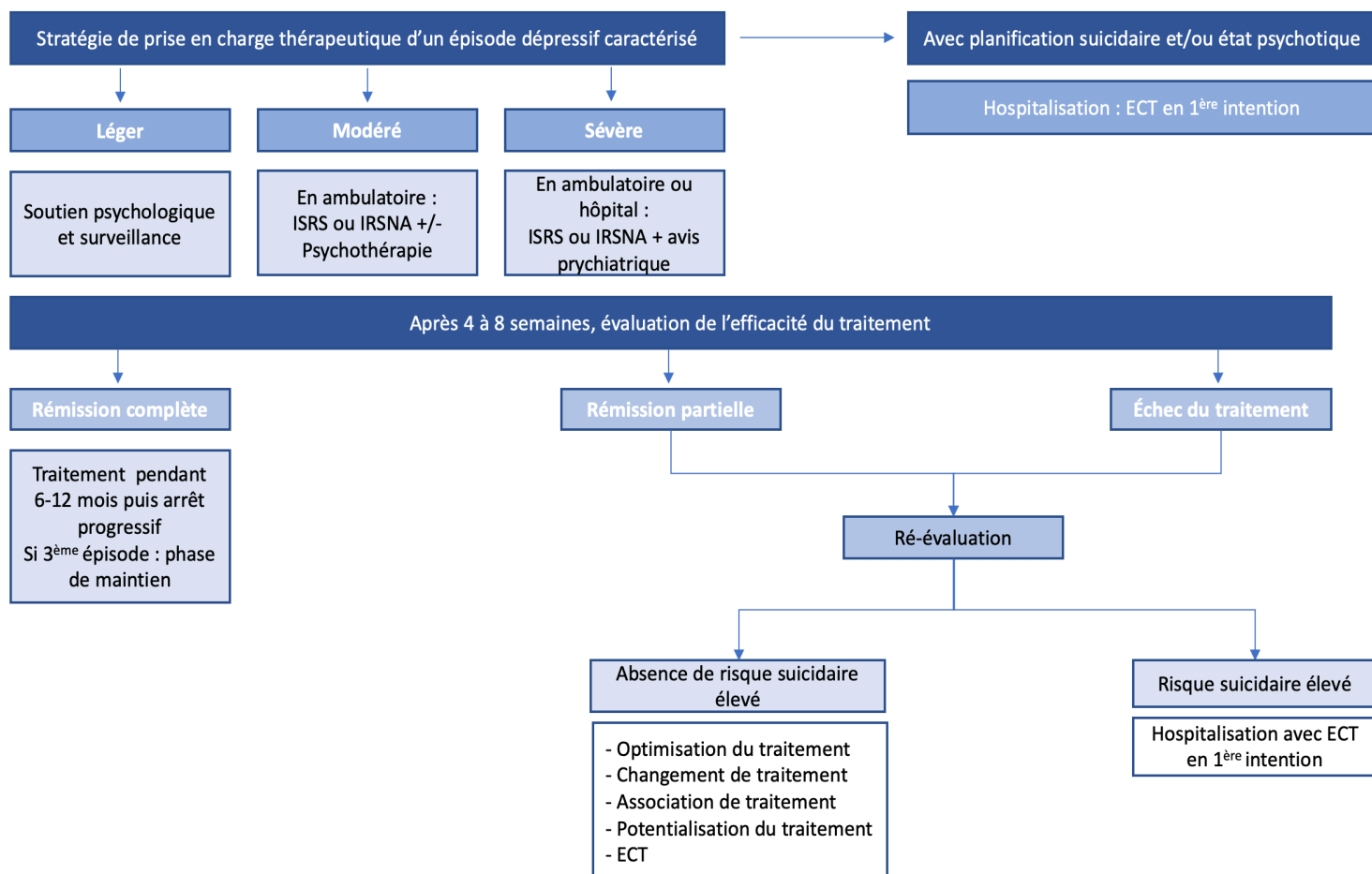


Figure 13 : Schéma récapitulatif de la stratégie de prise en charge actuelle de la dépression

II.4 Dépression résistante aux traitements

II.4.1 Définition

Les stratégies thérapeutiques proposées actuellement restent inefficaces dans environ 15 à 30% des cas, avec des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur la vie sociale, familiale et professionnelle (4).

Bien qu'il y ait un certain désaccord sur la définition de la dépression résistante aux traitements, on considère généralement qu'un patient en est atteint s'il n'a pas répondu à des doses adéquates de deux antidépresseurs différents pris pendant une durée suffisante, généralement six semaines (4).

Les résistances restent encore très peu connues, il y a encore beaucoup à apprendre malgré plusieurs avancées récentes et prometteuses permettant un peu mieux de comprendre et de gérer la dépression résistante aux traitements. Nous allons revenir sur quelques-unes des découvertes et hypothèses permettant d'expliquer les résistances.

II.4.2 Facteurs de risque et mécanismes de résistance

Il est impossible de prédire avec certitude qui, en cas de dépression, ne réagira pas au traitement, mais les chercheurs ont observé que certaines populations sont plus vulnérables que d'autres.

Il existe une grande variabilité dans la réponse aux antidépresseurs, dans certains cas cela peut conduire à une absence de réponse ou à une réponse partielle ou à un taux accru de rechute ou de récurrence. Les mécanismes de réponse au traitement sont encore mal compris, et il existe peu de biomarqueurs permettant de prédire la réponse à la pharmacothérapie.

Des recherches ont permis d'étudier les mécanismes de non-réponse aux antidépresseurs sur des modèles animaux. Cela implique des protocoles invasifs, car il faut supprimer des protéines, des zones du cerveau ou des processus particuliers pour élucider leur implication causale dans la réponse au traitement.

Nous allons revenir sur toutes les hypothèses concernant les mécanismes de résistances aux antidépresseurs.

- *Comorbidité*

Comorbidité psychiatrique

La présence d'une comorbidité psychiatrique est un facteur important à prendre en compte lors du traitement des patients présentant une éventuelle dépression résistante. Les patients qui présentent une comorbidité tels qu'une dépendance à des substances ou des troubles anxieux ont une probabilité accrue de développer une dépression difficile à traiter (79).

De plus, la présence de troubles de la personnalité peut être également associée à un taux accru de dépression résistante. Le stress post-traumatique causé par exemple par des antécédents de violence physique, sexuelle ou émotionnelle peut également être associé à une augmentation de la probabilité d'une réponse sous-optimale au traitement.

On retrouve également en facteur de risque, les troubles dépressifs chroniques qui correspondent à un épisode dépressif caractérisé dont la durée est supérieure à 2 ans (80).

Comorbidité médicale

Outre la comorbidité psychiatrique, certaines pathologies non psychiatriques peuvent augmenter considérablement la probabilité d'une résistance au traitement. Les patients atteints de maladies chroniques présentent un taux plus élevé de développement de troubles dépressifs que les individus de la population générale. En fait, les symptômes dépressifs peuvent également exacerber les problèmes médicaux des patients, ce qui suggère que la relation peut être bidirectionnelle (79).

La présence de maladies comorbides et des médicaments utilisés pour les traiter sont des facteurs clés à prendre en compte lors de l'évaluation d'un individu présentant une dépression résistante et peuvent guider les médecins vers des méthodes de traitement plus orientées et plus efficaces pour leurs patients.

Parmi les comorbidités médicales pouvant augmenter le risque de dépression résistante on retrouve :

- Les troubles thyroïdiens,
- Les carences en vitamine B12 ou en folate et l'anémie ;
- Les troubles cardiaques ;
- Les troubles cérébrovasculaires ;
- Les troubles neurodégénératifs.

- *La pharmacocinétique*

La biodisponibilité du médicament est l'une des premières conditions requises de son effet et de son impact clinique. Diverses conditions affectent cette biodisponibilité, notamment le métabolisme particulièrement pour les molécules ayant un effet de premier passage hépatique. Le métabolisme du médicament est modifié par un grand nombre de facteurs tels que l'âge, certaines maladies qui affectent la fonction hépatique et/ou rénale, le sexe, la grossesse, l'environnement, la dose, l'induction/inhibition d'enzymes, le régime alimentaire et la génétique.

L'âge est un facteur qui peut être important. Les jeunes métabolisent les médicaments plus rapidement que les personnes âgées en raison d'une diminution du volume et du débit hépatique. Cela entraîne une diminution de la capacité du foie à métaboliser les médicaments via le système enzymatique par les cytochromes P450 (CYP) (81). Cela peut jouer un rôle dans l'augmentation du risque de non-réponse ou de réponse partielle aux antidépresseurs particulièrement chez les personnes âgées.

Parmi les facteurs environnementaux qui influencent la pharmacocinétique les médicaments concomitants sont aussi particulièrement importants. Lorsqu'il établit une nouvelle prescription, le médecin doit choisir un antidépresseur tout en tenant compte les interactions médicamenteuses possibles, les effets indésirables et les problèmes de tolérance. Le médecin doit informer le patient de l'influence des médicaments co-administrés et également de la prise simultanée de boissons et d'aliments sur la biodisponibilité des médicaments. Par exemple, la consommation de jus de pamplemousse augmente les concentrations plasmatiques de certains antidépresseurs tels que la sertraline (82).

La pharmacogénétique est aussi un facteur qui peut être important dans la résistance aux antidépresseurs. Les médicaments contre la dépression sont principalement métabolisés par le foie et majoritairement par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, qui comprennent plus de 200 iso-enzymes localisées essentiellement dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques.

Il a été démontré que les variations des gènes CYP sont associées à une clairance pharmacocinétique modifiée des antidépresseurs. Le cytochrome P450 est codé par de nombreux gènes différents qui peuvent être modifiés. Ainsi certains patients peuvent être métaboliseurs lents et d'autres métaboliseurs ultrarapides (83). Lorsque les métaboliseurs ultrarapides sont traités avec des posologies normales d'antidépresseurs, ils ont de faibles concentrations plasmatiques d'antidépresseurs et ne répondent pas.

Les polymorphismes des gènes codant des enzymes CYP essentielles, telles que le CYP2D6 ou le CYP2C19, modifient le métabolisme des antidépresseurs et donc leurs concentrations plasmatiques.

il peut aussi y avoir à l'inverse un risque de surdosage, par exemple les porteurs de l'allèle non fonctionnel du CYP2C19 présentent une diminution de 42 % de la clairance du citalopram des ISRS par rapport aux porteurs de l'allèle fonctionnel (84).

Dans certaines situations, la surveillance de l'antidépresseur pourrait être combinée avec des tests de métabolisme pharmacogénétique. Par exemple, lorsque les concentrations sont en dehors des plages de référence, les tests pharmacogénétiques pourraient être recommandés pour détecter les polymorphismes qui donnent lieu à des métaboliseurs lents/ultra-rapides. Des études ont démontré que des prescriptions avec en complément des tests de pharmacogénomiques réduisait l'incidence des effets indésirables des médicaments et améliorait l'efficacité des traitements médicamenteux des antidépresseurs (84). Ainsi, les tests pharmacogénomiques visant à déterminer la capacité métabolique peuvent constituer une stratégie précieuse pour reconnaître les individus qui tireront un bénéfice thérapeutique d'un médicament.

- *La barrière hémato-encéphalique*

Parmi les mécanismes de réponse partielle ou de non-réponse aux antidépresseurs, les transporteurs d'efflux qui s'expriment au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et qui empêchent les médicaments d'accéder à leurs cibles jouent un rôle majeur.

La BHE est une barrière sélective entre le système sanguin et le système nerveux central assurant la préservation de l'homéostasie et la protection du cerveau contre l'exposition aux corps étrangers. Elle est composée de cellules endothéliales qui sont fortement connectées via des jonctions serrées s'opposant ainsi au passage de composés vers le cerveau tels que les micro-organismes, les médicaments ou les drogues (84). Les péricytes et les astrocytes sont les deux autres types cellulaires qui forment la barrière hémato-encéphalique (85).

En dépit de son étanchéité, la BHE doit malgré tout permettre le passage de plusieurs éléments vitaux comme les nutriments et l'oxygène vers le cerveau. Si certaines molécules peuvent franchir cette barrière via un transport passif, il existe des transporteurs actifs spécialisés présents sur la membrane des cellules endothéliales qui facilitent le passage de plus grosses molécules grâce par exemple à l'expression de transporteurs d'efflux, transporteurs de type ATP-binding cassette (ABC). Cependant ces derniers limitent également le passage de diverses autres molécules entre autres celles qui sont pharmacologiquement actives ou toxiques (86). Ce sont des transporteurs actifs, c'est-à-dire qu'ils vont s'opposer au gradient de concentration et permettre le passage de composés vers l'extérieur de la cellule, ce qui aboutit à une diminution de leur concentration intracellulaire.

Les transporteurs ABC sont une famille importante de protéines découvertes et étudiés dans les années 1950 impliquées dans le transport de différentes substance endogènes ou exogènes. Les découvertes sur cette famille ne cessent de s'accroître, aujourd'hui il a été référencé une cinquantaine de protéines de transport ABC différentes codées par le génome humain classées en sept sous-familles.

Ces transporteurs sont constitués de quatre domaines (87):

- Deux domaines transmembranaires (TMD) : ce sont des domaines hydrophobes qui forment le site de reconnaissance du substrat ;
- Deux domaines cytoplasmiques intracellulaires (*nucleoside binding domain* (NBD)) : ce sont des domaines hydrophiles qui sont impliqués dans l'hydrolyse de l'ATP. Les transporteurs ABC utilisent l'énergie issue de cette hydrolyse pour fonctionner.

Parmi les membres de la superfamille des transporteurs ABC, on retrouve au niveau de la BHE les glycoprotéine P (P-gp) qui est possiblement l'un des transporteurs les plus importants dans la biodisponibilité de xénobiotiques chez l'homme. Cette dernière a été décrite à l'origine, au niveau des cellules tumorales car elle a été associée au phénomène de résistance vis-à-vis d'agents anticancéreux. Cette protéine est également exprimée physiologiquement dans certains tissus tels que les intestins, les reins, et le foie (88).

La glycoprotéine P (P-gp) codée par le gène *Multi Drug Resistance* (MDR), présente une grande variabilité d'expression et de fonction notamment due à un polymorphisme génétique important. Ceci influence de manière directe la fluctuation des concentrations de médicaments chez les individus en impactant la distribution de celui-ci.

Des études expérimentales menées *in vitro* chez l'animal démontrent un rôle certain de la P-gp dans l'accès des médicaments au niveau du compartiment cérébral. En effet, en administrant un inhibiteur de la P-gp, certaines molécules dont le passage cérébral est fortement influencé, voire bloqué par ce transporteur ont vu leurs concentrations significativement augmentées (86).

Ainsi des études ont montré que certains antidépresseurs comme l'amitryptiline et la paroxétine étaient des substrats de la P-gp et qu'un accroissement de la pénétration cérébrale de ces molécules était observé chez les souris knock - out P-gp (c'est-à-dire déficientes en P-gp) par rapport aux souris sauvages (86).

Le rôle de la P-gp dans la réponse aux antidépresseurs fait actuellement l'objet de plusieurs études. Différents polymorphismes des gènes codant les transporteurs ABC ont été identifiés et associés à une pharmacorésistance et donc à une diminution de la réponse clinique aux antidépresseurs ainsi qu'à un profil de tolérance plus faible. Ce polymorphisme pourrait expliquer la variabilité interindividuelle dans la réponse à ses traitements. Toutes ces données suggèrent l'approfondissement de l'inhibition de la P-gp comme stratégie pour améliorer la réponse au traitement pharmacologique (86).

De plus, des interactions entre médicaments peuvent également être la conséquence de l'effets sur la P-gp. Plusieurs médicaments, dont la ciclosporine, le nifedipine, la quinidine et le vérapamil, sont des inhibiteurs de la P-gp et peuvent donc influencer sur la concentration des médicaments substrat de la P-gp.

Par ailleurs, les glucocorticoïdes endogènes et synthétiques agissent également comme substrats de la P-gp. L'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est l'une des caractéristiques biologiques les plus constantes du trouble dépressif, et il a été suggéré qu'une pénétration accrue de glucocorticoïdes dans le cerveau à la suite de l'inhibition de la P-gp pourrait contribuer à la normalisation de l'hyperactivité de cet axe dans les troubles dépressifs (84).

- *Le système sérotoninergique*

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constituent le traitement de première ligne de la dépression majeure, mais ne sont efficaces que chez 70 % des patients. En outre, une latence de 2 à 3 semaines est nécessaire pour obtenir une réponse, et même plus longtemps pour observer une rémission. Ainsi, une meilleure compréhension de la façon dont les ISRS agissent pourrait être utile pour identifier les biomarqueurs ou les prédictors de la réponse aux ISRS et pour mieux comprendre les résistances rencontrées.

Pour rappel, quand un neurone sérotoninergique sécrète de la sérotonine dans le milieu extracellulaire, il est normalement capable d'en recapter une partie qu'il pourra de nouveau libérer par la suite. Ce mécanisme qui est assuré par un transporteur spécifique (SERT) permet de réguler la quantité de sérotonine présente dans le milieu extracellulaire du neurone. Les ISRS empêchent cette recapture par ce transporteur. Dans le contexte de la dépression où la sécrétion de la sérotonine est trop abaissée, les ISRS permettent donc de maintenir une concentration normale de sérotonine (50).

Nous allons nous concentrer sur les mécanismes de résistance aux ISRS impliquant une altération de l'activité des neurones 5-HT par l'intermédiaire des autorécepteurs 5-HT_{1A} et des récepteurs 5-HT_{2B}.

Depuis plusieurs années, une grande attention a été portée au sous-type de récepteur 5-HT_{1A}, qui est parmi les récepteurs 5-HT les plus abondants et les plus largement exprimés dans le cerveau. Les récepteurs 5-HT_{1A} ont une double fonction : en tant qu'autorécepteurs somatodendritiques et en tant qu'hétérorécepteurs postsynaptiques. La sérotonine libérée active les autorécepteurs 5-HT_{1A} pour réguler négativement le système sérotoninergique. La libération de sérotonine au niveau des neurones cibles active aussi les hétérorécepteurs 5-HT_{1A} qui agissent comme médiateur des actions de la 5-HT sur la peur, l'anxiété, le stress et la fonction cognitive (89). Ainsi, les récepteurs 5-HT_{1A} régulent négativement l'activité globale de la 5-HT mais servent également de médiateurs aux réponses de la 5-HT dans les neurones cibles.

Une idée commune est que l'inhibition de l'activité des neurones 5-HT par les récepteurs 5-HT_{1A} empêche les réponses au traitement aux ISRS. Tout d'abord, la durée de la désensibilisation de l'auto-récepteur 5-HT_{1A} suit la latence de la réponse clinique aux ISRS et autres antidépresseurs, ce qui suggère qu'une auto-inhibition réduite de la 5-HT est nécessaire pour la réponse aux ISRS.

Deuxièmement, l'inhibition pharmacologique des auto-récepteurs 5-HT_{1A} dans les neurones 5-HT adultes a montré qu'elle améliorerait et accélérerait la réponse au traitement par les ISRS. Toutefois, chez les souris, l'élimination plus étendue des autorécepteurs 5-HT_{1A} entraîne une réponse de type anxiogène au traitement par un ISRS chronique qui peut être due à une hyperactivation du système 5-HT.

Troisièmement, la délétion ciblée d'un répresseur du gène du récepteur 5-HT_{1A} dans les neurones 5-HT adultes pour réguler les autorécepteurs 5-HT_{1A}, réduit l'activité neuronale 5-HT et entraîne de l'anxiété et des dépressions résistantes à la fluoxétine chez les souris mâles et femelles. Pris ensemble, ces différents modèles de rongeurs impliquent les auto-récepteurs 5-HT_{1A} dans la résistance aux ISRS (89).

Les souris présentant un knock-out global des récepteurs 5-HT_{1A} sont également résistantes aux ISRS. Ainsi, alors que les autorécepteurs 5-HT_{1A} inhibent la réponse aux ISRS, les hétérorécepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe sont nécessaires aux actions des ISRS. Des patients ont présenté une augmentation de l'efficacité des ISRS avec des médicaments qui inhibent ou désensibilisent les auto-récepteurs 5-HT_{1A}, comme la buspirone ou le pindolol.

Malgré des résultats prometteurs montrant que le pindolol pourrait accélérer et améliorer la réponse des patients aux ISRS, toutes les études n'ont pas montré ce bénéfice. Cela pourrait refléter un dosage inadéquat, des effets non sélectifs du pindolol sur les auto- et hétéro-récepteurs 5-HT_{1A}, ou un antagonisme des récepteurs bêta-adrénérgiques, ce qui souligne la nécessité de disposer de composés plus sélectifs pour confirmer cette hypothèse.

Il a également été démontré l'implication des autorécepteurs 5-HT_{2B} dans les mécanismes de résistances aux ISRS. En effet, des études ont montré que les souris présentant une ablation génétique ou pharmacologique du sous-type 2B du récepteur de la sérotonine (Htr2B) ne répondent pas aux antidépresseurs de type ISRS. Aucun effet des ISRS classiques n'a été observé chez les souris knockout pour le gène du récepteur 5-HT_{2B} (Htr2B^{-/-}) (89).

Des chercheurs de l'Inserm et de l'université de la Sorbonne, se sont aussi intéressés au rôle de autorécepteurs 5-HT_{2B}, dans la régulation des activités des neurones sérotoninergiques, afin de mieux comprendre les résistances observées de certains antidépresseurs (50).

L'équipe est partie du constat que, chez la souris, lorsque les neurones sérotoninergiques du raphé ne possèdent pas d'autorécepteur 5-HT_{2B}, l'activité de ces neurones est diminuée par rapport à la normale et que d'autre part les molécules bloquant l'activité du SERT tels que les ISRS n'ont pas effet sur la quantité de sérotonine dans le milieu extracellulaire. Les chercheurs ont donc montré que ces molécules nécessitent la présence ainsi que l'expression normale du récepteur 5-HT_{2B} pour avoir un effet.

Afin de contrebalancer les effets des autorécepteurs 5-HT_{1A} et de maintenir une activité neuronale normal, ils ont également découvert que les récepteurs 5-HT_{2B} permettent de conserver un certain niveau d'activité, en agissant comme un autorégulateur positif.

Lorsqu'un neurone libère de la sérotonine, la quantité présente dans le milieu extracellulaire est détectée par l'autorécepteur 5-HT_{2B} qui envoie un signal au neurone afin qu'il sécrète davantage de sérotonine. L'autorécepteur 5-HT_{1A} que nous avons vu précédemment va lui limiter une sécrétion excessive en effectuant un rétrocontrôle négatif.

Tous ces résultats, qui restent à confirmer chez l'humain, démontrent un mécanisme d'autorégulation assez complexe des neurones sérotoninergiques avec une balance entre des autorécepteurs activateurs et inhibiteurs. Cela constitue une avancée dans l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, et dans l'appréhension de l'inefficacité de certains antidépresseurs.

- *Le système noradrénergique*

Tout comme les ISRS, les IRSNA constituent le traitement de première ligne de la dépression, mais de nombreux patients rencontrent également des problèmes de résistance avec cette classe. Ainsi, une meilleure compréhension de la façon dont les IRSNA agissent pourrait être utile pour identifier et pour mieux comprendre ce phénomène de résistance.

La desméthylimipramine ou désipramine est le métabolite actif principal l'imipramine qui est lui un antidépresseur tricyclique. La désipramine tout comme son précurseur augmentent la neurotransmission de la noradrénaline dans la fente synaptique, en se liant au transporteur de la noradrénaline, activant ainsi les récepteurs noradrénergiques (84).

Des chercheurs ont étudié l'enzyme dopamine bêta-hydroxylase qui est responsable de la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les souris incapables de synthétiser la noradrénaline et l'adrénaline en raison d'une perturbation ciblée du gène de la dopamine bêta-hydroxylase (souris knockout Dbh) n'ont pas présenté de modification du comportement dépressif dans les essais, mais les antidépresseurs ayant une action noradrénergique comme la désipramine n'ont pas exercé les effets attendus.

Le rétablissement d'un niveau noradrénergique normal par la L-thréo-3,4-dihydroxyphénylsérine, un précurseur pharmacologique synthétique de la noradrénaline, a rétabli les effets de la désipramine chez les souris knock-out, démontrant que la non-réponse de l'antidépresseur était due à une altération de la fonction noradrénergique plutôt qu'à des anomalies de développement résultant d'une déficience chronique en noradrénaline.

Par ailleurs, l'implication du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) dans la non-réponse aux antidépresseurs est également à noter. L'OCT2 est impliqué dans la clairance des monoamines (sérotonine et noradrénaline), et les souris déficientes en cette protéine ont présenté une réponse altérée au traitement (84).

Il est aussi à mentionner que plusieurs polymorphismes du gène codant pour le transporteur de la noradrénaline, le NET, (SLC6A2) ont été associés à des réponses variées aux antidépresseurs en altérant sa fonction.

Enfin, la COMT serait aussi impliquée dans le phénomène de résistance. La COMT joue un rôle essentiel dans la dégradation de la noradrénaline et de la dopamine. Il est intéressant de noter que le polymorphisme Val158Met du gène COMT est associé à une meilleure réponse aux antidépresseurs que le polymorphisme 158Val/Val. Baune et al. (2008) ont démontré une influence négative de ce dernier sur la réponse aux antidépresseurs pendant les 6 premières semaines de traitement dû peut-être à l'activité plus élevée de la COMT, qui entraîne une diminution de la disponibilité de la dopamine (90).

II.4.3 Conclusion

Si la dépression reste encore largement un mystère, la théorie la plus populaire encore aujourd'hui est qu'elle est causée par de faibles niveaux cérébraux de neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la noradrénaline.

Cependant des recherches récentes suggèrent que ces neurotransmetteurs ne sont peut-être pas les seuls responsables de la dépression. Par conséquent l'augmentation des niveaux de

sérotonine et/ou de noradrénaline dans les synapses, ne serait peut-être pas le seul mécanisme d'action efficace pour traiter la dépression.

La poursuite de ces recherches est primordiale car toutes les stratégies thérapeutiques proposées aujourd'hui font face à d'important problèmes de résistances,

De nouvelles classes thérapeutiques avec un mécanisme d'action différent ont récemment été découvertes et permettent de palier au nombreux phénomène de résistances rencontrées avec les stratégies thérapeutiques actuelles. Dans la prochaine partie, nous allons présenter l'esketamine, une de ces nouvelles classes thérapeutiques, de sa découverte dans le traitement de la dépression jusqu'à son autorisation de mise sur le marché. Nous verrons également les limites rencontrées.

III Découverte et accès au marché de l'eskétamine dans la stratégie thérapeutique de la dépression résistante et sévère

III.1 Généralité

III.1.1 Historique de la kétamine

La kétamine est initialement utilisée en tant qu'anesthésique général en médecine humaine et vétérinaire, administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Son histoire commence dans les années 1950 dans les laboratoires Parke-Davis de Detroit dans le Michigan aux USA. À cette époque, Parke-Davis cherchait parmi les cyclohexylamines un agent anesthésique aux propriétés analgésiques (91).

Harold V. Maddox, un chimiste, a découvert un processus conduisant à la synthèse de la phencyclidine ou PCP (voir Figure 14 : Structure chimique de la phencyclidine (92)) en 1956.

En 1958, le Docteur Chen, pharmacologue chez Parke-Davis a commencé à étudier, avec le Docteur Domino, les effets expérimentaux du médicament sur les animaux.

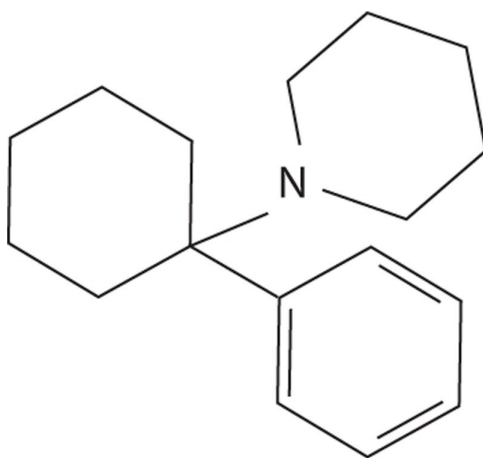


Figure 14 : Structure chimique de la phencyclidine (92)

Parke-Davis a ensuite étudié le potentiel de la phencyclidine comme anesthésique humain sous le nom commercial de Sernyl®. Les premiers essais de la PCP (Sernyl®) sur l'homme ont été publiés par le Docteur Greifenstein, professeur d'anesthésiologie à la Wayne State University de Detroit. La PCP provoquait une anesthésie avec augmentation de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et conservation des réflexes cornéens et laryngés. La présence de nystagmus et l'augmentation de la salivation ont aussi été constatées.

Ces études ont aussi révélé une analgésie produite par la kétamine. Greifenstein et John Stirling Meyer, chef du département de neurologie de la Wayne State University, ont conclu que la phencyclidine produisait un syndrome de privation sensorielle (92).

L'incision chirurgicale, voire même l'opération complète pour certains patients, pouvait être réalisée sous Sernyl® seul. Mais le Sernyl® s'est révélé insatisfaisant pour l'opération de plusieurs patients. Certains étaient ingérables en période postopératoire et d'autres ont nécessité une convalescence postopératoire très prolongée (3 à 18 h). Il a été observé que le tracé électroencéphalographique (EEG) des patients sous kétamine ne ressemblait en aucun cas à celui obtenu après l'administration d'un barbiturique, ni à celui du cycle du sommeil.

L'utilité du médicament était limitée par l'excitation qui persistait parfois pendant plus de 12 h après une seule dose. Johnstone et Evans qualifiaient ces réactions de « réactions psychotiques ». Pour cette raison et les connaissances cliniques croissantes, il est devenu évident que la phencyclidine n'était pas adaptée à l'anesthésie humaine. Le Sernyl® fut délaissé et évincé par l'arrivée de la kétamine.

L'étyclidine, a été mise au point par Parke-Davis à la fin des années 1950, mais, en raison de fréquentes hallucinations et de la découverte concomitante de la kétamine, elle n'a pas été beaucoup utilisée dans la pratique clinique.

Calvin Stevens était consultant en chimie pour Parke-Davis. Il était également professeur de chimie organique à la Wayne State University (Detroit, Michigan). C. Stevens avait entrepris de synthétiser une série de dérivés de la phencyclidine dans son laboratoire dans l'espoir de réduire ses effets secondaires. Les docteurs Chen et McCarthy, entre autres, les ont testés sur des animaux, en particulier des singes (91).

L'une des molécules, synthétisée en 1962 par Calvin Stevens, produisait une excellente anesthésie et avait une courte durée d'action. Elle a été sélectionnée pour des essais sur l'homme sous le nom de CI-581 [2-(O-chloro-phényl)-2-méthyl-amino cyclohexanone] et, comme il s'agissait d'une cétone (en anglais « ketone ») associée à une amine, elle a été appelée kétamine (voir Figure 15 : Structure chimique de la kétamine (92)).

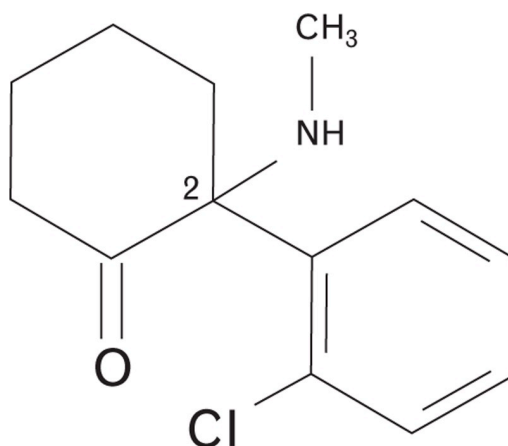


Figure 15 : Structure chimique de la kétamine (92)

La kétamine a commencé à être utilisée comme anesthésique vétérinaire en Belgique en 1963. En 1964, le Docteur Domino a été contacté par Parke-Davis pour étudier la kétamine chez l'humain aidé par son collègue le Docteur Corssen, professeur d'anesthésiologie à l'université du Michigan, qui s'intéressait aux anesthésiques intraveineux.

La première administration chez l'homme fut donc effectuée par Corssen et Domino le 3 août 1964, sur des prisonniers de la prison de Jackson, dans l'État du Michigan. Les patients décrivaient une sensation de planer et de ne pas avoir de sensations dans les membres.

Après avoir été brevetée par Parke-Davis pour l'usage humain et animal en 1966, la kétamine est devenue disponible sur ordonnance en 1969 sous la forme de chlorhydrate de kétamine, sous le nom de Ketalar®. Elle a été officiellement approuvée pour l'utilisation humaine par la Food and Drug Administration des États-Unis en 1970.

La kétamine est arrivée en France en 1970, après une publication de Lassner en 1968 dans "Les Cahiers d'Anesthésiologie". Les équipes de Vourc'h et de Gauthier-Lafaye ont publié les premiers essais cliniques français. La kétamine procurait une analgésie puissante, mais elle était moins puissante et avait une durée d'action considérablement plus courte que la PCP, notamment en ce qui concerne les effets psychiques problématiques (91).

Dans les années qui ont suivi, de nombreux travaux ont clarifié la manipulation de la kétamine, comme l'administration intramusculaire, sa pharmacocinétique et celle de ses isomères, et ses indications de choix ainsi que les controverses concernant la pression intracrânienne élevée ou l'épilepsie. Paul White, l'un des premiers à avoir étudié les isomères de la kétamine chez l'homme, a ainsi publié une revue dans *Anesthesiology* en 1982.

Les inquiétudes concernant les effets psychédéliques de la kétamine et l'arrivée de nouveaux hypnotiques intraveineux tels que le propofol ont entraîné une baisse marquée de la consommation de kétamine. En raison d'abus illicite, la kétamine a été classée parmi les substances de classe III aux États-Unis et sur la liste des stupéfiants en France en 1999.

Au cours des 40 dernières années, de nombreuses études ont révolutionné le domaine de la connaissance de la kétamine. En 1980, Collingridge a découvert que l'activation du récepteur NMDA était responsable de l'induction de la plasticité synaptique (91).

La découverte du récepteur NMDA et de son inhibition non compétitive par la kétamine, observée pour la première fois par l'équipe de David Lodge au début des années 1980, a entraîné de grandes avancées dans la physiopathologie de plusieurs maladies mentales. Ainsi il a été mis en avant que la mémoire était le résultat de la plasticité synaptique et des transmissions glutamatergiques via le récepteur NMDA.

Aujourd'hui, l'intérêt pour la kétamine se poursuit puisqu'elle est maintenant étudiée et utilisée pour gérer les troubles dépressifs en particulier les dépressions résistantes au traitement.

III.1.2 Découverte de l'esketamine comme antidépresseur

En complément de ses propriétés anesthésiques, la kétamine présente des effets antidépresseurs.

La découverte des effets antidépresseurs de la kétamine chez l'homme a commencé à la fin des années 1970. Edward Domino, un pharmacologue dirigeant un laboratoire de dépistage de la toxicomanie était souvent sollicité par les psychiatres pour des cas d'abus de phéncyclidine et de kétamine chez certains patients dépressifs. Certains consommateurs qui avaient utilisé la kétamine lui ont rapporté que celle-ci améliorait rapidement les symptômes de la dépression lorsque les antidépresseurs habituels n'étaient pas efficaces (93). Cependant, il n'a pas mené d'autre étude au vu des effets néfastes connus de cette substance à cette époque.

En parallèle, comme nous l'avons déjà mentionné, la kétamine a été identifiée comme un antagoniste du NMDAR en 1983. En 1990, il a été signalé que des antagonistes du NMDAR comme l'AP-7 et le MK-801 avaient des effets semblables à ceux des antidépresseurs chez les rongeurs (Trullas et Skolnick, 1990). Ainsi, les preuves disponibles indiquaient que les antagonistes du NMDAR pouvaient atténuer les comportements de type dépressif chez les rongeurs, ce qui a conduit plusieurs sociétés pharmaceutiques à développer des antagonistes du NMDAR comme nouveaux antidépresseurs.

Dans un modèle de dépression induite, Chaturvedi et al. (1999) ont rapporté que les effets antidépresseurs de la kétamine à la dose de 5 et 10 mg/kg respectivement augmentaient de manière significative la mobilité et atténuaient le temps d'immobilité dans le test de nage forcée. Des études chez le rat ont rapporté que la kétamine (10 mg/kg) a exercé des effets antidépresseurs rapides qui ont été maintenus pendant au moins 72 h après une dose unique (94). Il a également montré des effets antidépresseurs de la kétamine dans des modèles de dépression induite par l'inflammation (95).

Les effets antidépresseurs de la kétamine ont été reconnus par la suite par Berman et al (2000) lors de la première étude pilote randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité de la kétamine intraveineuse qui a démontré les effets antidépresseurs rapides et durables de la kétamine chez les patients souffrant de dépression (96). Ces résultats ont été reproduits par Zarate Jr. et al (2006) chez les patients résistants au traitement souffrant de troubles dépressifs majeurs (97).

Depuis, de nombreuses études ont confirmé les effets antidépresseurs de la kétamine chez les patients résistants au traitement souffrant de troubles dépressifs majeurs, de troubles bipolaires et d'idées suicidaires (98). Plusieurs études randomisées, en simple et double aveugle, contrôlées par placebo ou par médicament, ont reproduit les effets antidépresseurs de la kétamine dans le cadre de trouble dépressif caractérisé et de trouble bipolaire. Une étude croisée en double aveugle a indiqué que de nombreux patients souffrant de troubles bipolaires résistants au traitement ont présenté des améliorations significatives (Diazgranados et al., 2010). Zarate Jr. et al. (2012) ont également démontré que les symptômes dépressifs et les idées suicidaires s'amélioraient dans les 40 minutes suivant l'administration d'une seule perfusion de kétamine.

La majorité des études réalisées ont utilisé la kétamine par voie intraveineuse cependant plusieurs autres voies ont été étudiées. La voie intra-nasale a été évaluée dans une étude randomisée conduite en double aveugle (99). Elle montre que cette voie est efficace à une dose de 50 mg et ce dès les 40 premières minutes post-administration et que cette efficacité persiste pendant 48 heures avec des effets indésirables minimes. D'autres études se sont intéressées à la forme orale de la kétamine et ont également démontré une efficacité. La voie intramusculaire a aussi été évaluée dans une étude retrouvant une efficacité similaire entre la voie intramusculaire et intraveineuse (96). La voie sous-cutanée a été testée très récemment dans une étude pilote qui montre une efficacité proche de la voie intraveineuse ou encore de la voie intramusculaire.

C'est ainsi, qu'aux États-Unis, le laboratoire Janssen a développé un dérivé de la kétamine, l'esketamine qui est l'énantiomère S de la kétamine racémique. Celle-ci est administrée par voie intranasale et aurait un intérêt dans le traitement des dépressions résistantes.

Par ailleurs, une récente étude comparative de la (S)-kétamine et de la (R,S)-kétamine a démontré que la (S)-kétamine produisait des effets antidépresseurs similaires à ceux de la (R,S)-kétamine chez les patients dépressifs résistants au traitement, ce qui indique la non-infériorité de la (S)-kétamine par rapport à la (R,S)-kétamine. En revanche, sur la base de résultats précliniques (Yang et al., 2015 ; Yang et al., 2018 ; Zhang et al., 2014), il est probable que la (R)-kétamine joue un rôle dans les effets antidépresseurs à long terme de la (R,S)-kétamine. Des essais randomisés en double aveugle de la (R)-kétamine par rapport à la (S)-kétamine sont donc nécessaires pour évaluer leur efficacité relative chez les patients souffrant de dépression.

Une récente étude pilote au Brésil a démontré que la perfusion intraveineuse de (R)-kétamine (0,5 mg/kg pendant 40 minutes) a provoqué des actions antidépresseurs rapides et durables chez les patients résistants au traitement du TDM, et que les effets secondaires tels que la dissociation étaient faibles (100).

III.2 Mécanisme d'action de la kétamine en tant qu'antidépresseur

La kétamine est utilisée en clinique depuis plus d'un demi-siècle, mais ses différents mécanismes d'action restent en grande partie mystérieux. Ses effets hypnotiques semblent être largement médiés par le blocage des récepteurs NMDA mais les systèmes cholinergique, monoaminergique et opioïde semblent jouer un rôle modulateur à la fois positif et négatif dans son action sédatrice, analgésique et en tant que psychotropes thymoanaleptiques.

III.2.1 Antagoniste des récepteurs NMDA

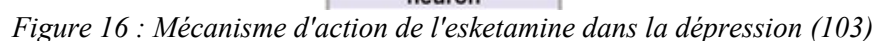
La kétamine est un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs canaux NMDA se liant au site de la phencyclidine, diminuant ainsi le temps d'ouverture du canal.

En tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, la kétamine a pour effet un accroissement transitoire de la libération du glutamate (voir Figure 16 : Mécanisme d'action de l'esketamine dans la dépression (103)), conduisant à une augmentation de la stimulation des récepteurs AMPA postsynaptique qui produisent à leur tour une augmentation de la signalisation neurotrophique pouvant participer à la restauration de la fonction synaptique dans les régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel.

L'action antidépressive rapide de la kétamine repose donc sur un effet activateur, préférentiel en sa présence, du glutamate sur les récepteurs AMPA versus les récepteurs NMDA (voir Figure 16). La kétamine, en bloquant également les récepteurs NMDA des interneurons inhibiteurs GABA, provoquerait une augmentation de la libération de glutamate dans certains circuits neuronaux (101).

Il en découlerait alors une altération de diverses cascades intracellulaires impliquées dans la neuroplasticité, comme par exemple les voies de signalisation de mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) et du BDNF, et une augmentation de la transcription des gènes codant les récepteurs AMPA, conduisant à un accroissement de la synaptogenèse.

Une production de BDNF permettrait également l'effet antidépresseur de la kétamine. Le BDNF est pour rappel un facteur contribuant à la survie, la différenciation neuronale, la plasticité synaptique et à la synthèse des protéines.



Il est également à noter que la restauration de la neurotransmission dopaminergique dans les régions cérébrales impliquées dans la récompense et la motivation, et la réduction de la stimulation des régions cérébrales impliquées dans l'anhédonie, peuvent favoriser la rapidité d'action (104).

Par ailleurs, le blocage des récepteurs NMDA dans le cerveau, réduirait l'excitotoxicité neuronale causée par le glutamate.

D'autres hypothèses ont été formulées ces dernières années, par exemple, l'hypothèse neurofonctionnelle affirmant à l'aide de l'imagerie cérébrale que la kétamine produisait des modifications dans le système limbique associées à la réponse antidépressive ou encore l'implication de la kétamine dans la modulation de la réponse inflammatoire.

III.3 Accès au marché et condition d'utilisation de l'eskétamine

III.3.1 Généralité

Le spray nasal commercialisé sous le nom de Spravato® (esketamine) a été initialement approuvé le 5 mars 2019 par la FDA aux États-Unis en association avec un antidépresseur oral, pour le traitement de la dépression résistante au traitement. Il a par la suite obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 18 décembre 2019 par l'agence européenne du médicament (*EMA – European Medicines Agency*) permettant au médicament d'être autorisé dans tous les états membres de l'Union Européenne. En France, ce produit a disposé d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) jusqu'à la date d'AMM, il a obtenu ces conditions de prise en charge le 1^{er} octobre 2020 et est depuis commercialisé.

III.3.2 Phase de développement d'un médicament

Avant d'obtenir son AMM un médicament passe par plusieurs phases de développement (voir Figure 17 : Différentes étapes de développement d'un *médicament*). Ces étapes de développement sont similaires que ce soit en Europe ou aux États-Unis.

Après l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique, des milliers de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées à la suite de recherche exploratoire (105).

Certaines d'entre elles sont alors retenues en phases préclinique qui sont obligatoires avant toute étape de test sur l'homme et vont ainsi être testées en laboratoire afin d'évaluer leurs principaux effets et leur pharmacotoxicité.

Si ces études ont des résultats favorables, le médicament rentre en phase d'essais cliniques chez l'homme impliquant la participation de personnes volontaires afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi. On y retrouve quatre phases (105):

- Phase I : Tolérance

Pendant cette phase il est étudié le devenir de la molécule dans l'organisme en fonction du temps ainsi que sa tolérance en analysant sa toxicité sur l'être humain. Cette phase est conduite sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades, les volontaires sains, chez qui la molécule va être administrée de façon croissante ;

- Phase II : Bénéfice thérapeutique et optimisation de la dose

Le médicament va être administré chez un petit nombre de patients malades afin de rechercher la dose optimale c'est-à-dire la plus petite dose efficace avec le moins d'effets secondaires possible. Les effets secondaires nocifs vont être observés en utilisant différentes doses.

- Phase III : Études « pivots »

Cette phase va être réalisée dans des conditions aussi proches que possible des conditions d'utilisation en vie réelle. C'est une étude comparative de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (si celui-ci existe) et/ou à un placebo. Elle s'adresse à un grand nombre de patients (de plusieurs centaines à plusieurs milliers) et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis ce qui permet de répondre à la question de l'efficacité et de la tolérance du médicament testé comme nouveau traitement standard de la pathologie concernée.

Lorsque le résultat de ces trois phases est favorable, il est intégré dans le dossier AMM qui sera alors soumis aux Autorités Compétentes dans le but d'obtenir l'AMM du médicament. Le laboratoire pourra par la suite commercialiser son médicament.

- Phase IV : Pharmacovigilance

Cette phase permet d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance.

La sécurité du médicament est une forte préoccupation, une fois que le médicament est délivré aux patients, la pharmacovigilance va le suivre pendant tout son cycle de vie et fera ainsi l'objet

de procédures rigoureuses. Tous les événements iatrogéniques liés à la prise de médicaments sont signalés dans un délai obligatoire aux instances réglementaires.

Les laboratoires remettent également à ces instances un rapport de suivi du médicament tous les six mois, les deux premières années de la vie du médicament, tous les ans, pendant les trois années suivantes, et enfin tous les cinq ans, tant que ce dernier est commercialisé.

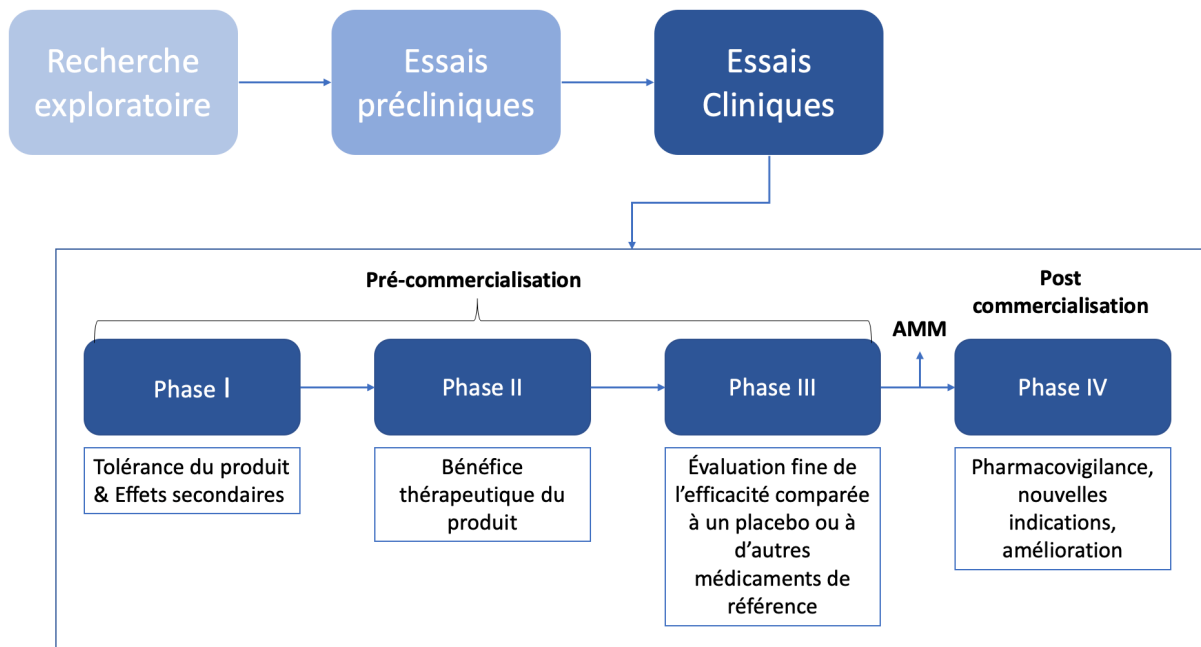


Figure 17 : Différentes étapes de développement d'un médicament

III.3.3 Études cliniques de l'Esketamine

Comme nous venons de le présenter, pour prétendre à une AMM, un médicament doit présenter des études cliniques avec des résultats concluants.

L'efficacité et la sécurité du Spravato® ont été démontrées grâce à plusieurs études cliniques qui ont par la suite été présentées aux autorités de santé américaine et européenne. Nous allons revenir dans les grandes lignes des résultats de ces études qui ont permis l'obtention de l'AMM.

- *Efficacité*

L'efficacité du Spravato® a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques de phase 3 de courte durée (quatre semaines) à savoir les études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3 ainsi que 1 étude SUSTAIN-1 de maintien de l'effet à plus long terme chez des patients adultes atteints de dépression résistante (d'après les critères du DSM-5 caractérisant un épisode dépressif dont le patient ne répond pas à au moins 2 antidépresseurs) (104).

Dans les trois études à court terme, les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir le spray nasal Spravato® ou un spray nasal placebo en complément d'un antidépresseur oral nouvellement initié. Les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 ont été réalisées chez des adultes de 18 à 64 ans avec des doses de 56 à 84 mg et l'étude TRANSFORM-3 a été réalisée chez des adultes âgés de plus de 65 ans avec une initiation de

de traitement à 28 mg. Dans l'étude TRANSFORM-1 les patients recevaient des doses fixes alors que dans l'étude TRANSFORM-2 et 3 ils recevaient des doses variables. Compte tenu de la gravité de la dépression résistante au traitement et de la nécessité pour les patients de recevoir un traitement, tous les patients de ces études ont commencé un nouvel antidépresseur oral au moment de la randomisation et le nouvel antidépresseur a été poursuivi tout au long des essais (106).

Le critère de jugement principal était la variation du score entre l'inclusion et la fin de la phase d'induction (jour 28) de l'échelle utilisée pour évaluer la gravité des symptômes dépressifs, l'échelle MADRS. Pour rappel, le test MADRS présente 10 items avec pour chacun un score de 0 à 6.

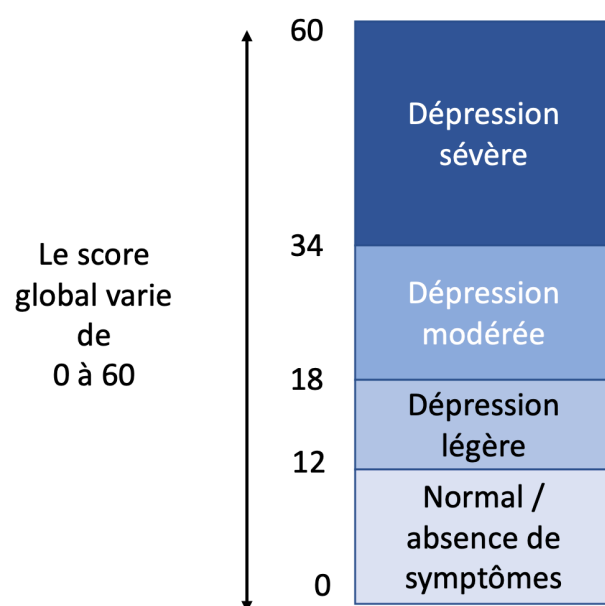


Figure 18 : résultat du test MADRS (106)

Le patient était considéré répondeur au traitement s'il présentait une réduction d'au moins 50 % du score MADRS par rapport au score initial et en rémission si le score était inférieur ou égal à 12.

Dans l'une des études à court terme, l'étude TRANSFORM-2, le spray nasal Spravato a démontré un effet statistiquement significatif par rapport au placebo sur la gravité de la dépression, et un effet a été observé dans les deux jours après administration (voir Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal pour la modification du score total MADRS pour l'étude TRD3002). Les deux autres essais à court terme (TRANSFORM-1 et 3) n'ont pas satisfait aux tests statistiques prédéfinis pour la démonstration de l'efficacité (106).

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal pour la modification du score total MADRS pour l'étude TRD3002 (104)

Traitement	Nombre de patients	Score moyen à l'inclusion (écart type)	Score moyen au 28 ^{ème} jour (Différence entre le score à l'inclusion et au jour 28)	Différence de moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95%)*
Spravato® + antidépresseur oral	114	37,0 (5,7)	15,5 (-21,4)	-3,5 (-6,7, -0,3)*
Placebo + antidépresseur oral	109	37,3 (5,7)	20,6 (-17,0)	

* $p_{\text{unilatéral}}=0,017 < \text{au seuil de significativité pré-spécifié de } 0,025$

Une autre étude à plus long terme a été réalisée, l'étude SUSTAIN-1. C'est un essai de prévention des rechutes, à long terme, randomisée, en double aveugle. Le critère principal d'évaluation de la prévention des rechutes était mesuré selon le délai avant une rechute.

Un patient était considéré en rechute lorsque le score total MADRS était ≥ 22 pendant 2 semaines consécutives. Sur le plan clinique, une hospitalisation pour aggravation de la dépression ou bien une tentative de suicide évoquera la rechute.

Au total 705 patients ont été recrutés avec 437 patients qui ont été recrutés directement, 150 patients qui étaient précédemment inclus dans l'étude TRD3001 et 118 précédemment dans l'étude TRD3002. Les patients recrutés directement ont reçu le Spravato®, avec une dose de 56 mg ou 84 mg deux fois par semaine, plus un antidépresseur oral dans une phase d'induction de 4 semaines.

Les patients répondeurs ont maintenu le traitement par Spravato® plus un antidépresseur oral pendant une phase d'optimisation de 12 semaines. Après la phase d'induction, les patients recevaient Spravato® chaque semaine pendant 4 semaines et à partir de la 8^{ème} semaine, la fréquence d'administration était déterminée à l'aide d'un algorithme basé sur le MADRS. Les patients en rémission recevaient une dose toutes les 2 semaines. Cependant, si le score total MADRS augmentait au-dessus de 12, alors la fréquence était augmentée à une administration par semaine pour les 4 semaines suivantes (104).

Dans cet essai de maintien de l'effet à plus long terme, les patients en rémission stable (c'est-à-dire un score total MADRS ≤ 12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines d'optimisation avant la randomisation) ou avec une réponse stable (c'est-à-dire qui ont maintenu une réduction d'au moins 50 % du score pendant les 2 dernières semaines précédant la randomisation) qui ont poursuivi le traitement avec le Spravato® plus un antidépresseur oral ont connu une période statistiquement significative plus longue avant la réapparition des symptômes de dépression que les patients sous placebo en spray nasal plus un antidépresseur oral (106).

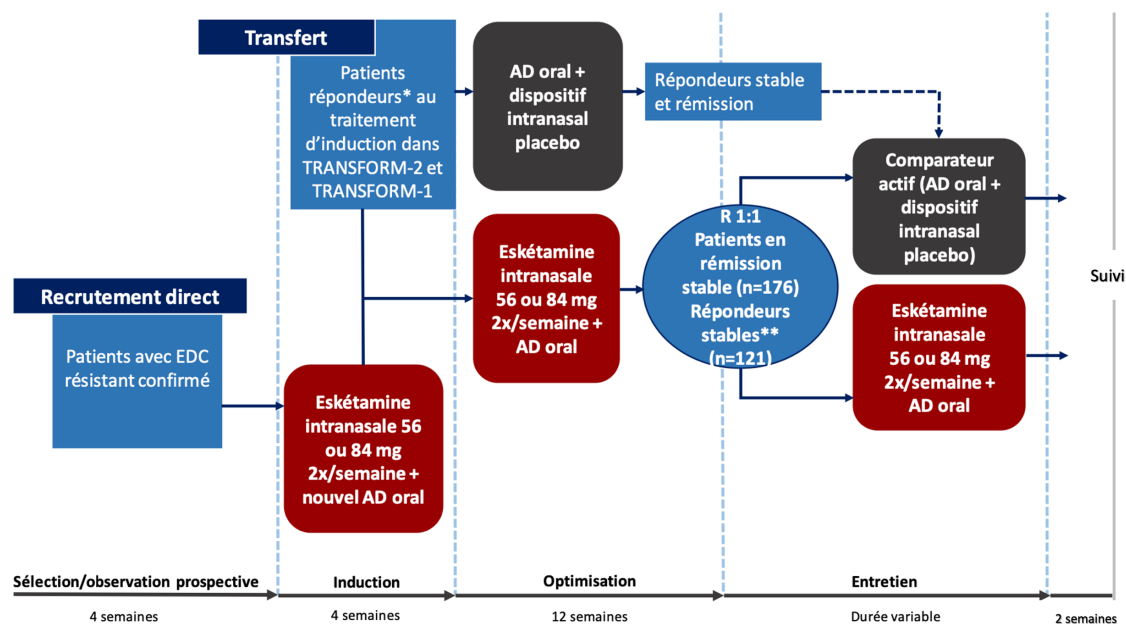


Figure 19 : Schéma de l'étude SUSTAIN 1 (107)

Pour conclure l'ensemble de ces études semble conforter l'efficacité de l'esketamine 56 et 84 mg pour la dépression résistante aux traitements. On retrouve une réduction rapide des symptômes dès 24 heures après la prise, dans une étude et une efficacité robuste avec des taux élevés de réponse et de rémission. L'effet de maintien a aussi été démontré avec une fréquence de dosage réduite et individualisée.

- *Sécurité*

Les effets secondaires les plus fréquents observés chez les patients traités par le Spravato® lors des essais cliniques étaient la dissociation, les vertiges, les nausées, la sédation, la diminution de la sensation ou de la sensibilité (hypoesthésie), l'anxiété, la léthargie, l'augmentation de la pression sanguine, les vomissements et la sensation d'ivresse (106).

La sécurité du Spravato® a été évaluée selon les mêmes études. Les patients souffrant d'une hypertension instable ou mal contrôlée ou de troubles vasculaires préexistants peuvent présenter un risque accru d'effets cardiovasculaires ou cérébrovasculaires indésirables. Le Spravato® peut altérer l'attention, le jugement, la pensée, la vitesse de réaction et les capacités motrices. Les patients ne doivent pas conduire ou faire fonctionner de machines avant le lendemain de la prise et seulement après une nuit de sommeil réparateur. Le Spravato® peut nuire au fœtus et les femmes en âge de procréer doivent envisager la planification et la prévention de la grossesse ; les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Tableau 4 : Effets indésirables les plus fréquents - études de phase 3 (106)

	Étude TRANSFORM 1 et 2 (18 – 64 ans)		Étude TRANSFORM 3 (≥ 65 ans)	
	Spravato® + antidépresseur N = 346 %	Placébo + antidépresseur N = 222 %	Spravato® + antidépresseur N = 72 %	Placébo + antidépresseur N = 65 %
Total percent of patient with TEAE	87,0	64,4	70,8	60,0
Nausée	28,3	8,6	18,1	4,6
Dissociation	26,6	3,6	12,5	1,5
Vertige	23,7	6,8	20,8	7,7
Mal de tête	20,2	17,1	12,5	3,1
Dysgueusie	18,8	13,5	5,6	4,6
Somnolence	17,3	9,0	1,4	4,6
Paresthésie	12,4	1,8	5,6	3,1
Hypoesthésie	11,0	1,4	5,6	1,5
Hypoesthésie orale	10,7	1,4	6,9	0
Vomissement	9,2	1,8	6,9	1,5
Vision floue	9,0	1,4	2,8	0
Anxiété	9,0	5,4	2,8	7,7
Augmentation de la pression artérielle	8,7	2,3	12,5	4,6
Insomnie	8,4	7,2	5,6	4,6
Fatigue	7,2	5,0	12,5	7,7

III.3.4 Indication revendiquée pour l'AMM

Aux États-Unis :

« En combinaison avec un nouvel antidépresseur par voie orale, l'esketamine est indiquée pour la dépression résistante au traitement, c'est-à-dire, un trouble dépressif caractérisé chez les adultes n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents avec une posologie et une durée adéquate pour traiter l'épisode dépressif. » (108)

Dans L'UE :

« Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. » (109)

III.3.5 Posologie et administration

On retrouve le dispositif avec un dosage de 28 mg. Couramment Spravato® est utilisé avec des doses de 56 mg ou 84 mg par utilisation à part chez les personnes de plus de 65 ans ou la dose de 28 mg est celle utilisée.

La posologie est la suivante (106) :

- Phase d'induction :
 - Dose initiale (jour 1) : 56 mg (28 mg si adultes \geq 65 ans) ;
 - Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines (28, 56 ou 84 mg si adultes \geq 65 ans) ;
- Phase d'entretien :
 - Administration hebdomadaire de 56 mg ou 84 mg pour les 4 semaines suivantes (28, 56 ou 84 mg si adultes \geq 65 ans) ;
 - Puis, 56 mg ou 84 mg chaque semaine ou toutes les deux semaines selon la réponse au traitement, pour un entretien continu (28, 56 ou 84 mg si adultes \geq 65 ans).

Spravato® est une solution pour pulvérisation nasale, ce dispositif est à usage unique et délivre 28 mg d'eskétamine en 2 pulvérisations. Le patient s'administre lui-même le produit sous la supervision d'un professionnel de santé dans un cabinet médical ou un cadre clinique approprié, et le spray ne peut pas être emporté chez lui. Avant utilisation, le professionnel de santé indiquera au patient comment utiliser le spray nasal. Pendant et après chaque utilisation, le professionnel de santé examinera le patient et déterminera quand il est apte à repartir.

III.3.6 Accès au marché aux États-Unis

Aux États-Unis, la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) s'applique aux médicaments et aux nouveaux dispositifs médicaux. Cette procédure est entièrement supervisée par la FDA, qui est compétente sur l'ensemble du territoire fédéral. La FDA est une agence fédérale garantissant la régulation des médicaments sur le marché américain. Son champ d'application est beaucoup plus large que les médicaments, puisqu'elle régule aussi les dispositifs médicaux, les produits tabagiques, les publicités, l'alcool, les pesticides, l'eau, ... (110). Le CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) est l'unité réglementaire et scientifique qui surveille la recherche, le développement, la fabrication et la mise sur le marché de médicaments. Le CDER contrôle aussi qu'après leur mise sur le marché ces produits respectent toujours les normes. Sa décision s'appuie sur l'avis de groupes d'experts, depuis la phase des essais précliniques jusqu'à la décision d'autorisation finale. Ces groupes peuvent également être consultés sur l'évaluation post AMM.

- Enregistrement d'un médicament sous prescription aux États-Unis

Dans un premier temps le laboratoire doit faire une demande d'autorisation de pratiquer des essais cliniques pour son nouveau médicament sur des humains, en anglais on appelle cette étape « Investigational New Drug ». Ces essais seront nécessaires pour justifier les indications qui peuvent être retenues pour ce nouveau produit. Cette demande d'autorisation permettra

aussi au laboratoire d'expédier un médicament expérimental à travers les États avant qu'une demande de commercialisation du médicament n'ait été approuvée (111).

Une fois que ces essais ont été effectués le laboratoire doit déposer un dossier le « New Drug Application » qui apporte l'ensemble des études nécessaires et leurs résultats. En principe, ces derniers doivent avoir été réalisées en territoire américain (exceptionnellement à l'étranger) et démontrer que le médicament est sûr et efficace. Il précise également toutes les opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement du médicament, les indications, contre-indications, effets indésirables.

Une fois le dossier étudié par le CDER, celui-ci rend son avis par l'intermédiaire d'une lettre d'approbation « Approval letter ». Celle-ci constitue l'autorisation de commercialiser un produit de prescription sur le territoire américain (112). Le Spravato® a été approuvé par la FDA le 5 mars 2019.

Concernant la pharmacovigilance, un rapport annuel comportant les effets secondaires du produit doit être adressé à la FDA pendant les trois premières années de commercialisation.

En l'absence de Sécurité Sociale aux États-Unis, les politiques de prise en charge et de remboursement des produits de santé sont prises au niveau de chaque compagnie d'assurance. Il n'existe donc pas de système de réglementation des prix des médicaments par l'administration américaine.

Le spray nasal Spravato® (eskétamine) est commercialisé aux États-Unis à un prix catalogue de 590 dollars pour le dosage de 56 mg et de 885 dollars pour celui de 84 mg. Le coût du traitement en phase d'initiation, reviendrait pour une période d'un mois à 4.720 dollars pour le dosage à 56 mg et de 6.785 dollars pour celui à 84 mg (une dose du produit deux fois par semaine). En phase d'entretien, une dose une fois par semaine est prévue, soit des prix de 2.360 dollars et 3.540 dollars (113).

Cependant, les différents États peuvent limiter le prix des médicaments entrant dans les programmes de protection sociale MEDICAID ou MEDICARE. Pour ce qui est du programme public Medicare pour les plus de 65 ans, une partie couvre le médicament sous la forme de subventions à la souscription de contrats d'assurance privée. S'agissant de Medicaid pour les personnes les plus précaires, les décisions appartiennent aux États qui fixent le périmètre des prestations.

III.4 Accès au marché de l'eskétamine en France

III.4.1 Instance de santé européenne et française

Plusieurs instances de santé vont intervenir dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Nous allons présenter brièvement l'agence européenne du médicament ainsi que l'agence nationale en France.

III.4.1.1 European Medicines Agency (EMA)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence de l'Union européenne (UE) créée en 1995. Elle est chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de

la sécurité des médicaments dans l'UE. Avant 2004, elle était connue sous le nom d'agence européenne pour l'évaluation des médicaments ou European Medicines Evaluation Agency (EMA).

Avant le Brexit, l'agence était située à Londres, elle a depuis été transférée à Amsterdam en mars 2019.

L'Agence a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'UE. Les entreprises soumettent leur demande d'autorisation de mise sur le marché auprès d'un des comités de l'Agence, qui émettra un avis. La décision finale de l'octroi de l'AMM est prise par la Commission européenne (114). Si elles obtiennent cette autorisation, elles peuvent commercialiser le médicament concerné dans l'ensemble des états membres de l'UE ainsi que dans les trois états membres de l'Espace Economique Européen (EEE), qui sont l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

L'EMA dispose de sept comités scientifiques qui évaluent les médicaments tout au long de leur cycle de vie, depuis les premières étapes de leur développement jusqu'à leur mise sur le marché, en passant par l'autorisation de mise sur le marché et la surveillance de leur sécurité.

En outre, l'Agence dispose d'un certain nombre de groupes de travail et de groupes annexes que les comités peuvent consulter sur des questions scientifiques relatives à leur domaine de compétence particulier.

Ces groupes sont composés d'experts européens mis à disposition par les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE, qui travaillent en étroite collaboration avec l'EMA dans le cadre du réseau européen de réglementation des médicaments.

Le principal comité de l'EMA est le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP joue un rôle essentiel dans l'autorisation des médicaments au sein de l'Union européenne (UE). Dans la procédure centralisée, le CHMP est responsable entre autres (115) :

- De procéder à l'évaluation initiale des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans toute l'Union européenne ;
- D'évaluer les modifications ou les extensions ("variations") d'une autorisation de mise sur le marché existante ;
- D'examiner les recommandations du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence sur la sécurité des médicaments sur le marché et, le cas échéant, de recommander à la Commission européenne des modifications de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou sa suspension ou son retrait du marché.

Les évaluations du CHMP sont basées sur une évaluation scientifique complète des données. Elles déterminent si le médicament répond aux exigences nécessaires en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité et s'il présente un rapport bénéfice/risque positif.

III.4.1.2 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé en France. Elle a été mise en place suite à la publication du décret le 1er mai 2012 et a repris les missions, les obligations et les compétences exercées auparavant par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). L'ANSM est un établissement public qui est placé sous la tutelle du ministère de la Santé. Elle veille à la sécurité des usagers et à l'accès à l'innovation thérapeutique des patients sur le territoire français (116).

Les compétences de l'ANSM sont multiples, elles s'étendent aux médicaments (y compris les matières premières), aux dispositifs médicaux, aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, aux produits biologiques (c'est-à-dire les produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire) et aux produits thérapeutiques annexes, aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage.

Elle est chargée d'évaluer le rapport bénéfices/risques des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM évalue leur sécurité d'emploi, leur efficacité et leur qualité. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication et les sites exploitants.

Une autre mission propre à l'ANSM est l'encadrement des prescriptions hors AMM sur le territoire français par deux dispositifs :

- Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et ;
- Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

La publicité est également encadrée via une autorisation préalable accordée par l'ANSM pour les publicités sur les médicaments à destination des professionnels de santé et pour les dispositifs médicaux à risque.

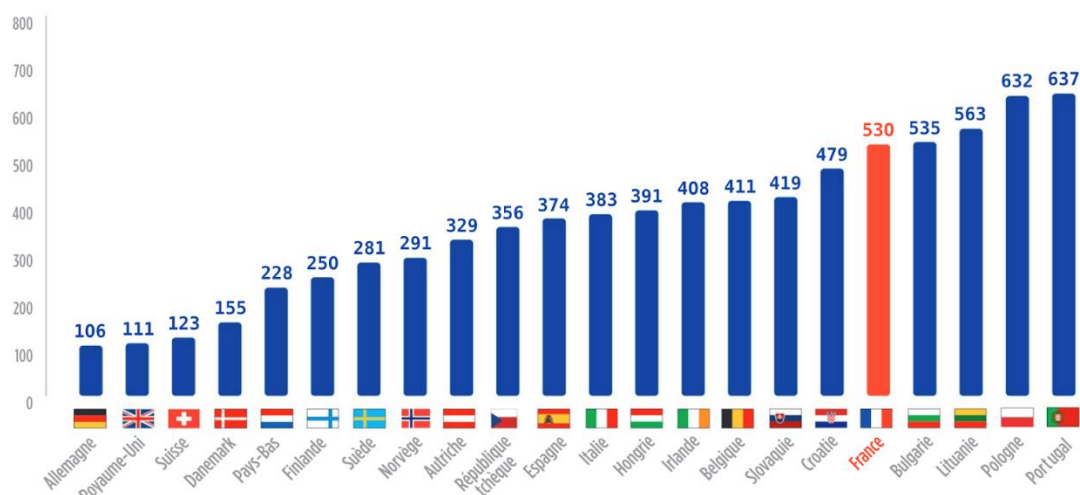
III.4.2 Autorisation Temporaire d'Utilisation

En France, les délais d'accès au marché sont très longs et demandent souvent plusieurs années. D'après une analyse de l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques) en 2018, le délai moyen d'accès au marché post-AMM en France s'élevait à 530 jours, contre 106 jours pour l'Allemagne ou encore 356 jours pour la République Tchèque.

DÉLAIS MOYENS D'ACCÈS AU MARCHÉ*

(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T. Indicator – EFPIA** – Avril 2018



* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2014 et 2016 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation.

** EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Pour palier en partie à ce délai, il existe, en France, un dispositif permettant la mise à disposition de façon précoce d'une spécialité pharmaceutique pour le patient : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, communément appelée ATU. Il s'agit d'une procédure exceptionnelle, dérogatoire, instaurée en 1994.

Les ATU permettent alors non seulement d'anticiper l'AMM ou l'extension d'AMM, en récoltant notamment des données sur la spécialité, mais est surtout, un avantage en termes d'accès au marché, permettant au patient de pouvoir bénéficier du médicament bien en amont de sa commercialisation.

Ce dispositif permet donc d'assurer une continuité d'accès au traitement jusqu'à ce qu'une décision définitive relative à la prise en charge et au remboursement au titre de son AMM soit prise, c'est-à-dire, jusqu'à la publication du prix et du remboursement au Journal Officiel de République Française.

Conformément à l'avis aux demandeurs fournit par l'ANSM, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, est conditionnée par l'obtention préalable d'une ATU. L'ATU est donc délivrée mais également contrôlée par l'ANSM.

Ainsi, les conditions préalables à la demande d'ATU sont (117) :

- La spécialité est destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie grave ou rare ;
- Une absence d'alternative thérapeutique approprié disponible sur le marché ;
- La spécialité ne doit pas faire l'objet d'essai clinique en cours ;
- Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement ;
- L'efficacité & la sécurité de la spécialité sont fortement présumée,
- Le laboratoire doit s'engager à déposer un dossier d'AMM ou d'extension d'indication.

Le 2 août 2019, l'ANSM a accordé une ATU de cohorte au laboratoire Janssen- Cilag pour l'eskétagamine permettant aux patients la mise à disposition de ce traitement de façon anticipée.

ATU de cohorte signifie que la demande est réalisée par le titulaire des droits d'exploitation pour des spécialités dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats des essais cliniques menées lors d'une demande d'AMM. Elle concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation temporaire (PUT) et de recueil d'informations.

Le PUT est établi entre l'ANSM et le laboratoire titulaire des droits d'exploitation de la spécialité.

Il permet d'établir (117):

- Les différentes modalités de suivi des patients traités ;
- Le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation ;
- Les caractéristiques de la population bénéficiant de la spécialité autorisée.

Il est important de noter qu'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas pour objectif l'investigation. Les essais cliniques permettent d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Les essais cliniques doivent toujours être privilégiés par rapport à une ATU.

Par ailleurs, il existe aussi les ATU dites nominatives, dans ce cas la demande est réalisée par le médecin prescripteur pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Comme la cohorte, elle est également accordée si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

L'ATU de cohorte pour l'eskétagamine a été accordée dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM à savoir : *"le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère, chez des adultes présentant une contre-indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT"*. Le produit doit être co-administré avec un nouvel antidépresseur par voie orale (118).

L'eskétagamine est présentée sous forme de dispositif pour pulvérisation nasal à usage unique dosé à 28 mg. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé. Étant donné son potentiel d'abus et de dépendance, elle a été classée comme stupéfiant, comme cela est indiqué dans le PUT de l'ATU. Ainsi la réglementation spécifique relative aux stupéfiants doit être appliquée, la prescription à une durée limitée de 28 jours.

Le circuit de distribution des médicaments sous ATU est également un circuit dérogatoire. Du fait de l'absence d'AMM, les produits concernés ne sont pas disponibles en officine : ils ne peuvent être prescrits que par des médecins hospitaliers, et sont dispensés par les pharmacies hospitalières à usage intérieur. Ils sont ainsi administrés aux patients hospitalisés ou, dans certaines conditions, délivrés au public dans le cadre de la rétrocession hospitalière.

Dans le cadre de son ATU, l'eskétamine était réservée à l'usage hospitalier (118) (soumis à prescription et délivrance hospitalières), avec une prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie. En effet, au vu des effets qu'elle produit sur la pression artérielle des risques d'altération des fonctions cognitives et motrices, et du potentiel d'abus, de dépendance et de sevrage, chaque administration devait être effectuée en milieu hospitalier sous la responsabilité et la surveillance d'un professionnel de santé pendant au moins 2h et jusqu'à ce que le patient soit jugé cliniquement stable.

Pour inclure un patient dans l'ATU, le prescripteur devait remplir une demande d'accès dans laquelle il indiquait notamment si le patient répondait bien aux critères d'accès.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient (118) :

- patient âgé de 18 ans ou plus,
- diagnostic de dépression modérée à sévère,
- diagnostic de dépression résistante aux traitements sans autres alternatives thérapeutiques : Non-réponse à au moins deux traitements antidépresseurs oraux de classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel confirmé par les antécédents médicaux et présentant une contre-indication, une résistance, n'ayant pas accès ou ayant refusé l'ECT,
- patient médicalement stable d'après l'examen physique, les antécédents médicaux et les signes vitaux (y compris une tension artérielle stable),
- avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode contraceptive efficace et accepter de continuer à l'utiliser pendant toute la durée de l'ATU et pendant au moins 6 semaines après la dernière dose d'eskétamine.

Après avoir obtenu l'accord d'accès au traitement par le laboratoire, le médecin hospitalier prescripteur pouvait planifier une visite de début de traitement, date à laquelle le médicament serait alors disponible auprès de la pharmacie hospitalière. S'ensuivaient des visites de suivi effectuées lors de chaque administration d'eskétamine.

Soixante et onze patients, répartis dans 25 établissements de santé, ont été traités par l'antidépresseur en spray nasal Spravato® entre septembre 2019 et mars 2020, dans le cadre de son ATU (119). Un premier rapport intermédiaire de l'ATU couvrant la période de septembre 2019 à début janvier 2020 a été fourni par le laboratoire. Pendant cette période 30 patients dont l'âge médian était de 52 ans ont été inclus et traités par l'eskétamine.

Le score MADRS médian à l'inclusion était de 33,0. Parmi les 30 patients, des données d'efficacité ont été collectées pour 21 patients. Des données d'exposition au traitement étaient disponibles uniquement pour 20 de ces 21 patients. Pour ces 20 patients, la différence en termes de score MADRS entre le dernier score disponible et le score à l'initiation était de -9,0 en médiane. Huit patients ont arrêté leur traitement soit à la demande du patient, soit par le manque d'efficacité ou suite à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié à l'eskétamine (107).

L'ATU se déroule parallèlement à la phase d'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA. Une fois l'obtention de l'AMM, l'ATU prend théoriquement fin. On passe alors à la phase dite de "post- ATU". Toutefois, le laboratoire a 3 mois pour passer définitivement de l'ATU avec les conditionnements spécifiques pour l'ATU, aux post-ATU avec les packs commerciaux conformes à l'autorisation de mise sur le marché.

L'eskétamine de Janssen est passée en post-ATU le 25 mars 2020 soit environ 3 mois après l'obtention de son AMM (18 décembre 2019).

Au niveau de la prise en charge, les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie dès l'octroi de celle-ci sur la base d'un prix libre fixé par le laboratoire. Le médicament est fourni à l'établissement de santé par le laboratoire exploitant soit à titre gracieux soit moyennant une indemnité (120). L'eskétamine était sous ATU payante, l'indemnité qui a été déclarée par le laboratoire était de 257, 00 euros par unité de produit.

Les dépenses de médicaments sous ATU, ou bénéficiant du dispositif "post-ATU", étaient prises en charge jusqu'en décembre 2016 par une dotation spécifique au titre des missions d'enseignement, recherche, référence et innovation (MERRI).

La loi de financement de la sécurité sociale de 2017 (article 95) arrête ce mode de paiement en établissant le fond de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) pour la prise en charge des dépenses de médicaments bénéficiant d'une ATU ou du dispositif post-ATU. Depuis le 1er Janvier 2017, le financement se fait en sus du GHS. Dans certains cas, le laboratoire bénéficiant d'une ATU peut être soumis à des reversements obligatoires notamment si le prix ultérieurement fixé par le CEPS au titre de l'AMM est inférieur au montant de l'indemnité demandé par l'industriel dans le cadre de l'ATU.

Le fond de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP), géré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), vise à lisser les dépenses de médicaments innovants et coûteux.

Les établissements de santé doivent déclarer l'ensemble des prescriptions des médicaments sous ATU administrés à l'hôpital, et ce, grâce au codage de ces deniers par Unité Commune de Dispensation (code UCD).

Le montant des indemnités des ATU est fixé librement mais le laboratoire du médicament a le devoir de déclarer au comité économique des produits de santé (CEPS) (120) :

- Le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé (même si le médicament est donné à titre gracieux), et cela dans le mois qui suit l'octroi par l'ANSM.
- Le 15 Février de chaque année, le chiffre d'affaire du laboratoire correspondant au médicament sous ATU ainsi que le nombre d'unités fournies au titre de l'année civile précédente.

La prise en charge de l'ATU est assurée au-delà de l'obtention de l'AMM. En effet, dès l'obtention de l'AMM, la prise en charge s'effectue par le dispositif du "post-ATU", à la condition de l'inscription de la spécialité auprès de la direction générale de l'offre de soin (DGOS) dans le tableau des dispositifs pérennes. La phase dite de « post-ATU » prenant ainsi le relais de la prise en charge de l'ATU, est effective le temps de la procédure d'évaluation du taux de remboursement par la HAS et de celle pour la négociation des prix avec le CEPS.

La publication au JO du prix du produit et son inscription sur l'une des listes ouvrant droit au remboursement marque la fin de la période dite de « post-ATU » et le début de la commercialisation du produit dans le cadre de son AMM.

III.4.3 Obtention de l'AMM et procédure centralisée

Spravato® a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans l'UE le 18 décembre 2019, c'est un médicament enregistré en procédure centralisée, nous allons décrire dans cette partie son processus d'enregistrement sur le marché européen.

III.4.3.1 Généralité sur la procédure centralisée

Les procédures d'AMM européennes permettent la mise à disposition d'un médicament simultanément dans plusieurs états membres de l'UE.

Il existe trois différentes façons de mettre sur le marché le médicament dans plusieurs pays de l'union européenne :

- La procédure centralisée que nous allons décrire par la suite et par le biais duquel Spravato® a été enregistré,
- La procédure de reconnaissance mutuelle régie par les Directives 2001/83 et 2003/63,
- La procédure décentralisée régie par la Directive 2004/27.

L'objectif des procédures européennes est d'obtenir une autorisation dans plusieurs états membres, plus rapidement, sur les mêmes critères scientifiques (qualité – sécurité– efficacité), selon une même présentation et dans une même langue à savoir l'anglais. Le principe étant de résoudre au niveau communautaire les questions relatives à la qualité, l'efficacité et la sécurité de certains médicaments par une évaluation unique, de qualité élevée.

La procédure centralisée donnera une seule AMM valable dans tous les pays de l'UE plus les trois pays de l'EEE (Espace Économique Européen (Norvège, Islande, Liechtenstein)). Évidemment, il y a possibilité de commercialiser ce nouveau médicament dans tous les états membres mais ce n'est pas une obligation, la commercialisation du produit est régie par le droit national (121).

L'intérêt de cette procédure est de faciliter l'accès des médicaments au niveau européen avec une information produit uniformisée. En effet, elle permet que l'innovation thérapeutique arrive sur le marché le plus rapidement possible même si les délais d'accès au marché sont aujourd'hui plus ou moins long selon les pays dû notamment à la disparité des délais d'évaluation en vue de l'obtention du prix et du remboursement qui sont des évaluations nationales.

D'un point de vue pratique, le titulaire de l'AMM de spécialités pharmaceutiques va pouvoir déposer un dossier de demande d'AMM auprès d'un des comités de l'Agence, le CHMP qui donnera un avis scientifique se basant sur l'évaluation des trois critères vus auparavant : qualité, efficacité, sécurité.

Le dépôt d'une demande d'AMM en procédure centralisée peut être imposé au laboratoire. En effet, il est nécessaire de déposer son dossier auprès du CHMP dans les cas suivants (121) :

- Médicaments issus des biotechnologies,
- Médicaments de thérapie innovante,
- Médicaments désignés comme des médicaments orphelins,
- Médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales.

A l'inverse, la procédure centralisée reste facultative dans les cas suivants :

- Médicament contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement,
- Le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique,
- Ou lorsque que la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.

Enfin, lorsque le CHMP aura rendu son avis, ce dernier est envoyé à la Commission Européenne qui délivrera l'AMM à l'échelle européenne.

Lors de la primo inscription, le CHMP désigne un rapporteur et un co-rapporteur (systématiquement deux États membres différents) qui vont s'adjoindre d'autres experts pour évaluer le dossier. Ce sont également eux qui vont évaluer les dossiers de variations par la suite.

- Calendrier d'évaluation du Sparvato® :

L'évaluation par le CHMP s'articule autour de délais réglementaires très précis qui forment de véritables jalons tout au long de la procédure. Les délais d'examen des dossiers sont également arrêtés par le règlement 141/2000/CE et l'Agence s'engage à rendre un avis au terme d'une procédure prévue sur 210 jours pour une demande d'AMM initiale selon le nombre de question (122).

Le 10 octobre 2018, le laboratoire Janssen-Cilag a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché du Spravato à l'EMA. L'éligibilité à la procédure centralisée a été approuvée par le CHMP le 21 juillet 2016. L'éligibilité à la procédure centralisée était basée sur la démonstration d'une innovation thérapeutique significative.

La procédure d'évaluation a démarré le 1^{er} novembre 2018. La première phase peut alors commencer et se décompose en plusieurs phases parmi lesquelles :

- A J 70 : remise du rapport d'évaluation du rapporteur/ co – rapporteur au CHMP.
- A J 120 : le CHMP consolide et envoie une liste de questions au demandeur

Dans le cadre de l'évaluation du Spravato®, le rapporteur et le co-rapporteur ont rendu le rapport d'évaluation au CHMP le 21 janvier 2019 et la liste de questions a été envoyée au demandeur le 28 février 2019 par le CHMP.

A partir de ce moment, un Clock Stop se met en place et le demandeur a en moyenne 1 à 3 mois pour déposer son dossier de réponse (6 mois dans des cas exceptionnels). Il s'agit d'un Clock Stop car ce délai n'est pas inclus dans le temps d'évaluation. Janssen a soumis son dossier de réponse le 27 mai 2019.

S'ensuit une deuxième phase d'évaluation avec une nouvelle fois un rapport d'évaluation du rapporteur / Co rapporteur remis au CHMP (J 150), l'évaluation et décision par le CHMP s'il y a une nécessité d'une audition orale et d'un deuxième tour de questions (J 180). Si cela est nécessaire un deuxième Clock Stop se met en place. Janssen a reçu une deuxième liste de questions le 25 juillet 2019 et les réponses ont été fournies le 18 septembre 2019.

A partir de J 181, le projet final d'annexes consolidées en anglais (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice) est envoyé par le demandeur à l'EMA.

A J 210, avis du CHMP et son rapport d'évaluation sont rendus. Ainsi, le 17 octobre 2019, le CHMP a adopté un avis positif, recommandant l'octroi d'une AMM pour le médicament Spravato®.

Ensuite la phase nationale commence et l'ensemble des pays doivent fournir les annexes traduites dans leur langue. Ces traductions seront revues par les autorités locales (J 210 à J 235).

Dans les 67 jours suivant l'avis du CHMP, la commission Européenne rend un avis définitif quant à l'octroi de l'AMM. Le Spravato® a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans l'UE le 18 décembre 2019.

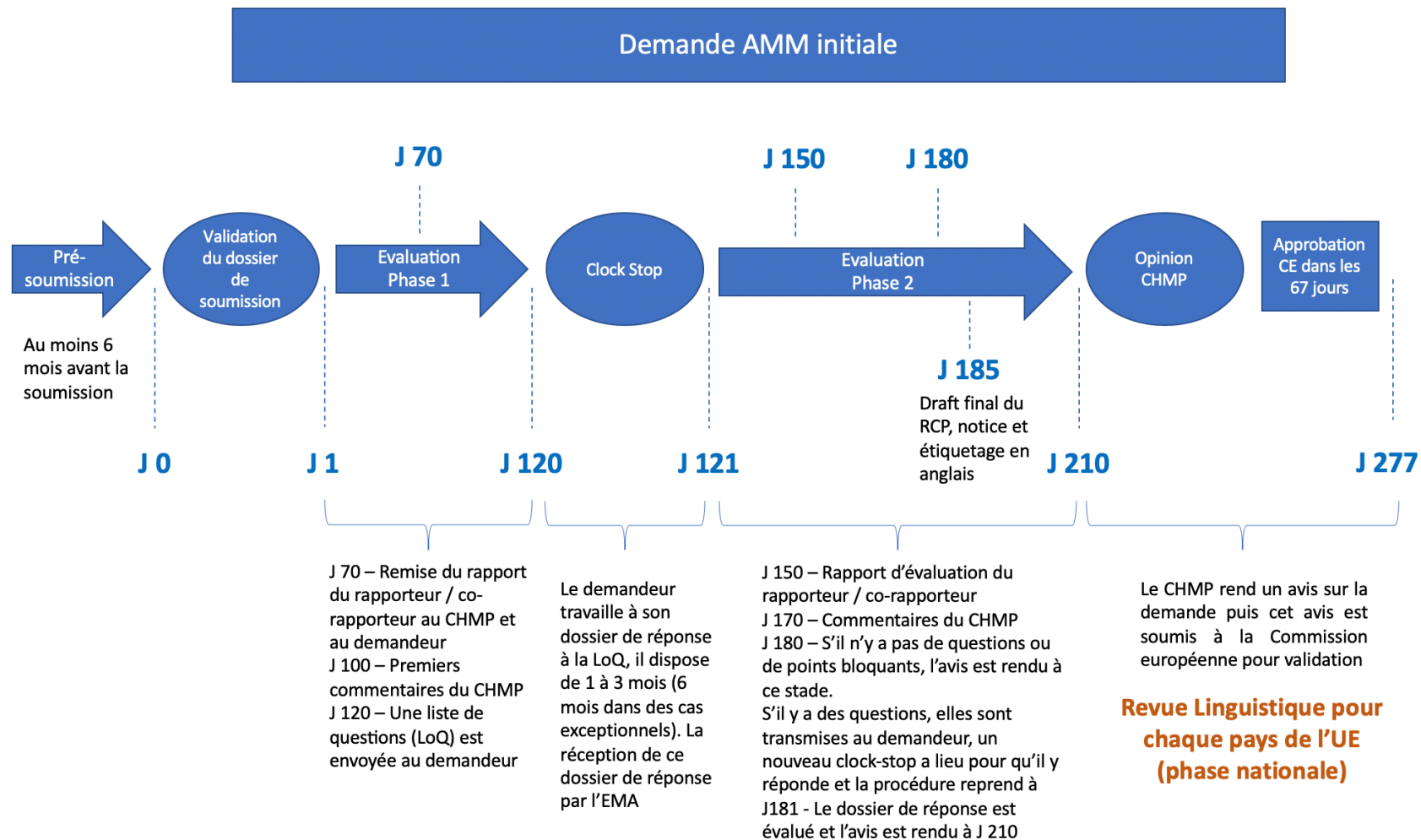


Figure 20 : Calendrier standard pour l'évaluation une demande AMM en procédure centralisée

III.4.4 Obtention du prix et du remboursement du Spravato®

Pour être remboursable en ville et/ou pris en charge à l'hôpital, un médicament doit être inscrit sur une liste. En ville il doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, à l'hôpital il s'agit de la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics (123).

Les médicaments peuvent également ne pas être inscrit sur une de ces listes. Dans ce cas, le médicament, dès son AMM, peut être vendu en officine à un prix libre mais le patient ne sera pas remboursé par la sécurité sociale. A noter que dans ce cas de figure le médicament ne pourra être acheté pour l'hôpital.

Spravato® est inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 1^{er} octobre 2020. Le laboratoire n'a pas sollicité de remboursement chez les patients âgés de plus de 65 ans en raison probablement des résultats non significatifs dans cette population.

Nous allons commencer par décrire le processus général d'accès au marché des médicaments et ensuite détailler l'avis rendu par la HAS en vue de la prise en charge du Spravato®.

III.4.4.1 La Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie. Depuis le 1^{er} avril 2018, son périmètre s'est élargi aux champs sociaux et médico-sociaux avec l'intégration de l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM).

Cette autorité vise à assurer aux personnes un accès pérenne et équitable à des soins et des accompagnements pertinents, sûrs et efficaces.

Afin de réaliser ces missions, la HAS est composée de neuf commissions spécialisées dont la Commission de la Transparence (CT) qui va tout particulièrement nous intéresser.

- La commission de Transparence (CT)

C'est une instance consultative indépendante d'expertise scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie (pour évaluer les études cliniques) et épidémiologie (pour évaluer les populations cibles).

Ils évaluent les médicaments ayant obtenu leur AMM lorsque le laboratoire qui les exploite souhaite obtenir/maintenir leur remboursement, donc soit en primo-inscription, en extension d'inscription, en renouvellement d'inscription, ou encore, en réévaluation, programmée à la demande du ministère, ou par auto-saisine (124).

La commission de la transparence donne un avis sur la prise en charge des médicaments en ville (liste SS) et/ou pour leur utilisation à l'hôpital (liste Coll) en appréciant le SMR, l'ASMR, la population cible du médicament et l'intérêt dans la santé publique.

III.4.4.2 Accès au marché en ville des médicaments remboursables

Quand le médicament est remboursable en ville (inscrit sur la liste de la Sécurité Sociale) son prix est fixé qu'il soit à prescription obligatoire ou qu'il ne le soit pas.

L'entreprise exploitant le médicament dépose un dossier de transparence à la Commission de la Transparence (CT), l'une des commissions spécialisées de la HAS et un dossier économique au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

Ces dossiers sont déposés en même temps dans ces deux instances.

Le CEPS en fonction du dossier envoyé par le laboratoire et de l'avis donné par la CT fixe le prix du médicament après en général une négociation entre le laboratoire et ces comités. L'avis donné par la HAS sera également envoyé à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui fixe le taux de remboursement des médicaments en ville.

La CT émet un avis sur lequel se base le Ministre en charge de la santé, seule autorité compétente, pour prendre une décision sur la prise en charge d'un médicament.

Une fois la décision prise par le Ministre, il faut attendre sa publication au journal officiel pour qu'elle soit effective.

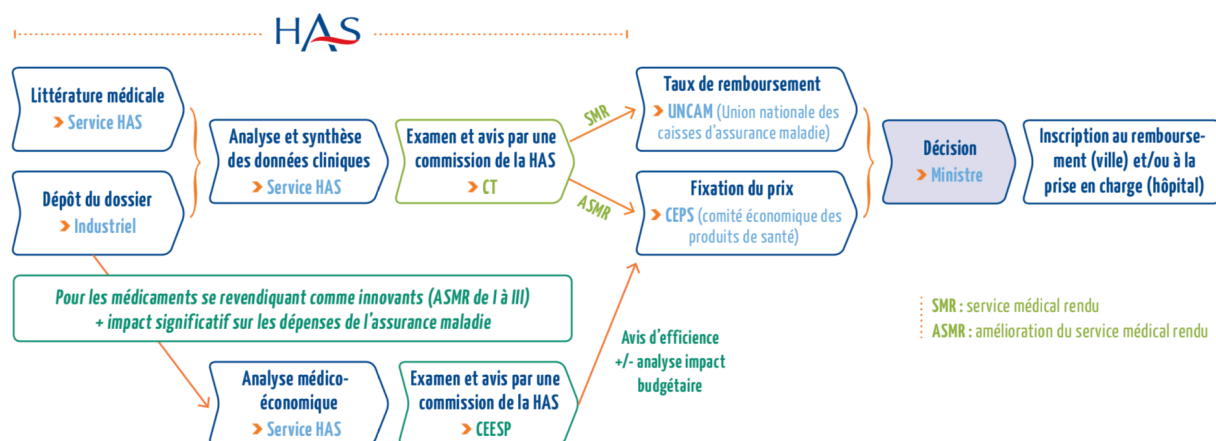


Figure 21 - Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement

III.4.4.3 Accès au marché hospitalier

Différents modes de prise en charge

Les médicaments achetés par les hôpitaux sont obligatoirement des médicaments inscrits sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et service public. Sans cette inscription un médicament ne pourra pas être acheté par un hôpital. Il existe différents modes de prise en charge à l'hôpital (125).

Inscription et réévaluation

Pour ce qui est de l'inscription à la liste agréée aux collectivités, l'exploitant ne transmet un dossier qu'à la CT. Les médicaments étant inclus dans le GHS sont à prix libre, l'exploitant n'a donc pas besoin de déposer un dossier au CEPS.

Pour les médicaments inscrits à la liste agréée aux collectivités il n'y a pas de renouvellement automatique tous les 5 ans. La HAS peut tout de même demander la réévaluation (du SMR, ASMR, place dans la stratégie thérapeutique et population cible) des médicaments quand elle le souhaite.

Il n'existe pas de délai maximum défini comme c'est le cas pour les médicaments de ville.

III.4.4.4 Service médical rendu (SMR)

Le SMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'UNCAM et au ministre pour justifier de l'intérêt de la prise en charge ou non des médicaments (126).

Les différents critères sont décrits dans la Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Détermination du Service Médical Rendu (SMR) (126)

Déterminants de l'évaluation	Critères de l'évaluation
Gravité de l'affection	<ul style="list-style-type: none">• Gravité des symptômes• Gravité des éventuelles séquelles• Progression sous traitement ou spontanée en termes de mortalité ou morbidité
Caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament	
Efficacité et sécurité du médicament	<ul style="list-style-type: none">• Réduction du risque absolu d'un critère de morbidité ou de mortalité• Quantité d'effets indésirables
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none">• Comparaison au regard des autres thérapies disponibles et alternatives thérapeutiques
Intérêt pour la santé publique du médicament	<ul style="list-style-type: none">• Besoin de santé publique identifié• Impact du médicament sur la santé de la population : mortalité, morbidité, handicap évité, qualité de vie et observance• Impact du médicament sur l'organisation du système de soins

Il y a 4 niveaux de classification du SMR :

- SMR important : recommandation de remboursement à 65% ou 100%,
- SMR modéré : recommandation de remboursement à 30%,
- SMR faible : recommandation de remboursement à 15%,
- SMR insuffisant pour une prise en charge par la collectivité

Étant donné les éléments fournis à la HAS par le laboratoire Janssen, la CT considère que les preuves n'étaient pas suffisantes pour ouvrir la prise en charge à toute l'indication de l'AMM (107).

Ainsi le SMR pour le Spravato®, en association à un ISRS ou un IRSN, est :

- D'une part faible dans l'indication suivante : chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ;
- Et d'autre part insuffisant pour une prise en charge dans les autres situations de l'AMM.

De la même façon, la CT émet un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication présentée ci-dessus mais donne un avis défavorable dans les autres situations de l'AMM.

III.4.4.5 Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques au CEPS et au ministre pour la fixation du prix des médicaments.

La détermination de l'ASMR du nouveau médicament se fait par rapport aux comparateurs pertinents, au regard (126) :

- Des données comparatives disponibles (directes ou indirectes) en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet et extrapolation en pratique clinique (en vie réelle),
- Du besoin thérapeutique (est-ce que les patients étaient dans une impasse thérapeutique ou non ?) et de sa couverture,
- De l'impact sur la qualité de vie.

Les niveaux de classification de l'ASMR :

- ASMR I : la valeur ajoutée du médicament est Majeure,
- ASMR II : la valeur ajoutée du médicament est Importante,
- ASMR III : la valeur ajoutée du médicament est Modérée,
- ASMR IV : la valeur ajoutée du médicament est Mineure,
- ASMR V : Absence de progrès thérapeutique.

Concernant l'ASMR, la CT considère que Spravato®, en association à un ISRS ou un IRSN, n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients adultes de moins de 65 ans ayant des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé (107).

III.4.4.6 Population cible

La CT peut définir une sous population plus restreinte qu'elle considère la mieux à même de bénéficier du produit.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- Des données épidémiologiques (observations, registres, base de données de prescription, ...),
- Un raisonnement conduisant, par étapes, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

La population cible intervient dans l'établissement du prix du médicament.

Pour le Spravato®, la CT a défini une population cible plus restreinte que la population visée par l'AMM. Ainsi, la population cible correspond aux patients adultes de moins de 65 ans traités pour des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé (107).

Au total, la population-cible incidente peut donc être estimée à un maximum de 29 000 nouveaux patients par an.

Les informations de prise en charge du Spravato® ont été publiées au JO le 1^{er} octobre 2020 et l'indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie :

- en association à un ISRS ou un IRSN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électro convulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

III.4.5 Discussion autour de l'esketamine : limite des études et place dans la stratégie thérapeutique ?

Malgré des résultats encourageants dans une pathologie où le besoin médical est important, il est à noter que le Spravato® à rencontrer quelques difficultés lors de son accès au marché.

Tout d'abord, au niveau de l'AMM, le laboratoire Janssen n'a pas obtenu l'indication initialement revendiquée auprès de l'EMA qui était la suivante :

« Le Spravato est indiqué pour la dépression résistante aux traitements (épisodes dépressifs caractérisés chez les adultes qui n'ont pas répondu à au moins deux traitements différents par des antidépresseurs dans l'épisode dépressif modéré à sévère actuel) »

Les données soumises dans le cadre des études de phase 2 et de phase 3 n'ont pas pu étayer une indication aussi large, puisque l'esketamine n'a été administrée qu'en complément d'un traitement (en même temps qu'un ISRS ou un IRSNA).

En effet, les objectifs des études visant à démontrer l'efficacité et la sécurité de l'esketamine dans le traitement de la dépression résistante peuvent être mal interprétés, car les données soumises ne soutiennent que l'utilisation de l'esketamine en complément d'un traitement administré en même temps qu'un nouvel antidépresseur oral. Le programme clinique de phase 3 ne comprend pas de données sur l'utilisation de l'esketamine en monothérapie dans le traitement de la dépression résistante.

Janssen a accepté de modifier l'indication proposée pour Spravato® afin de mieux décrire la population de patients évaluée dans le cadre de son développement clinique :

« Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. »

En raison de l'absence de données, il n'est également pas possible d'extrapoler à d'autres antidépresseurs oraux, en dehors des ISRS et des IRSNA, qui ont été utilisés dans les essais cliniques.

Le laboratoire avait également demandé une évaluation accélérée qui a été refusée par le CHMP. Le CHMP n'a pas accepté la demande d'évaluation accélérée car le produit n'était pas considéré comme présentant un intérêt majeur pour la santé publique et les résultats étaient limités.

Au niveau de sa prise en charge, la HAS a conclu que le Spravato® en association à un ISRS ou un IRSN, constitue une alternative chez les patients adultes âgés de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, le Spravato® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Ces conclusions ont été prises en tenant compte des résultats d'efficacité et de tolérance des études cliniques.

Plusieurs motifs ont freiné la mise sur le marché de l'eskétamine notamment la portée limitée des résultats :

- Au vu des données d'efficacité, il n'est pas totalement prouvé que l'eskétamine puisse couvrir un besoin médical non satisfait en matière de dépression résistante, puisqu'une seule étude a montré des résultats statistiquement significatifs ;

Pour rappel, le critère de jugement principal mesurait la variation du score MADRS total à 4 semaines (entre l'inclusion et J28).

L'étude TRANSFORM-2 est la seule à avoir démontré la supériorité du groupe eskétamine par rapport au groupe placebo sur ce critère, les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-3 (patients ≥ 65 ans) n'ont quant à elles pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur ce critère.

Aucune différence entre l'eskétamine et le placebo en tant que traitement d'entretien n'a été démontrée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

- De plus, la solidité des preuves est remise en question à cause des problèmes liés à la conception de l'étude, en particulier :
 - L'absence de comparaison avec l'eskétamine seule, les patients devaient initier deux nouveaux traitements en même temps,
 - La réponse étonnamment élevée dans le groupe placebo intranasal + antidépresseur
 - La réalisation des études eskétamine versus placebo dans un contexte où des alternatives étaient disponibles comme comparateurs (notamment ECT, potentialisation avec le lithium, ajout d'un autre AD oral...) ;
 - Ainsi qu'une importance réduite de la réponse chez les personnes âgées ;
 - Peu de publications concernant la validité de l'utilisation en soins primaires de routine sont disponibles pour le score MADRS. De plus, la différence observée (différence de $-3,5$ points entre les deux groupes) est faible sachant qu'une différence de $-6,5$ points était prévue au protocole ;
- Il n'y a pas de donnée robuste de qualité de vie disponible (critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans l'ensemble des études, le rendant exploratoire). Le critère de qualité de vie est devenu un critère très important pour les instances de santé, avec une vraie plus-value du médicament si celui-ci améliore considérablement la qualité de vie des patients ;
- Les données de tolérance de l'eskétamine à long terme sont aussi un peu limitées avec un recul de seulement 12 mois maximum ; les données de tolérance à court terme ont rapporté une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves dans les groupes traités par eskétamine par rapport au groupe placebo, parmi les plus fréquents on retrouve la dissociation et les vertiges. Il existe aussi comme risques importants : l'usage abusif et l'augmentation de la tension artérielle. Sept décès ont été répertoriés dans les

groupes eskétamine, dont 2 suicides, alors qu'aucun décès n'a été rapporté dans les groupes placebo.

Par ailleurs, les conditions d'administration sont spécifiques et peuvent être contraignantes pour l'organisation des soins :

- Le produit est à usage hospitalier uniquement avec une fréquence d'administration répétée (1 à 2 fois par semaine),
- Une surveillance post-administration adéquate doit être effectuée par un professionnel de santé.

III.5 Conclusion

Le poids pour la santé publique des troubles dépressifs résistants est important puisqu'il constitue comme vu précédemment la première cause d'incapacité dans le monde selon l'OMS. La prise en charge actuelle, ne couvre pas tout le besoin médical nécessaire, la résistance aux antidépresseurs est fréquente avec une rémission obtenue seulement dans 35 à 40 % des cas après un premier traitement sous antidépresseur. Bien qu'il existe de nombreuses pharmacothérapies antidépressives orales disponibles dans le monde entier, tous ces agents agissent principalement en modulant la même voie (système monoaminergique) et il faut plusieurs semaines avant qu'un effet clinique complet sur les symptômes de la dépression ne soit évident. Les traitements classiques de ces 50 dernières années ont ciblé les neurotransmetteurs monoaminergiques, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNA).

Alors qu'une association olanzapine-fluoxétine (Symbyax®) a été approuvée aux États-Unis, il n'existait avant le Spravato® aucun médicament spécifiquement autorisé pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants en Europe. Il existait donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces chez les patients présentant des épisodes dépressifs caractérisés résistants.

Malgré des preuves d'efficacité qui peuvent être discutables et un risque important de mésusage, le Sparavato® couvre partiellement le besoin médical pour les patients présentant une dépression sévère qui pourraient être éligibles à l'ECT, mais n'y ayant pas accès, ou le refusant, ou chez les patients en échec ou ayant une contre-indication à celle-ci.

C'est une promesse de succès dans un domaine scientifique que les laboratoires ont tendance à mettre de côté, du fait notamment d'un taux d'échec très élevé. La dernière avancée notable en termes de traitement antidépresseur était le développement du Prozac, il y a une trentaine d'années. Il faut noter également que l'eskétamine agit au bout de quelques jours seulement, plus vite que la plupart des autres anti-dépresseurs, qui peuvent mettre plusieurs semaines avant de faire effet, cette rapidité d'action répond à un vrai besoin non satisfait jusqu'à aujourd'hui.

Janssen a par ailleurs déposé une demande d'extension d'indication en Europe pour le Spravato® en solution pour pulvérisation nasale dans la réduction des symptômes du trouble dépressif caractérisé chez les adultes ayant des idées suicidaires avec intention de passage à l'acte.

La demande repose sur les données positives de deux phases III ASPIRE I et II, qui ont montré l'efficacité de l'eskétagmine en spray nasal sur la réduction des symptômes dépressifs par rapport à un placebo.

Le 4 février 2021, la commission européenne a octroyé cette extension d'indication, l'eskétagmine est maintenant également indiqué Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Ouverture :

L'amélioration des marqueurs inflammatoires comme traitement de la dépression

Les preuves de l'hypothèse inflammatoire et du rôle des agents anti-inflammatoires continuent de s'accumuler, suggérant un impact étiologique sur le développement de pathologies neuropsychiatriques, telles que la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie, les troubles anxieux et les TOC.

Comme vu précédemment, le système immunitaire est un ensemble complexe de cellules, de tissus et d'organes qui travaillent ensemble pour protéger l'organisme contre les molécules étrangères, tant au niveau intracellulaire qu'extracellulaire.

Les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ainsi que d'autres mécanismes, équilibrent la réponse inflammatoire. Les causes externes de l'inflammation sont, entre autres, les infections microbiennes ou virales, le tabagisme, une mauvaise alimentation, la pollution de l'air et les traumatismes (physiques et psychologiques). Les causes internes peuvent inclure des événements ischémiques ou des tumeurs malignes.

L'effet de la kétamine pourrait être aussi liée à l'hypothèse inflammatoire de la dépression qui conduirait à une baisse de la synthèse de sérotonine et à une augmentation de la production d'acide quinolinique, un modulateur glutamatergique.

L'activité de la sérotonine dans le cerveau est également modulée par la kétamine. Cette modulation du système sérotoninergique est liée à la voie de la kynurénine. Des études montrent que chez les patients souffrant de dépression, il y a une modification du métabolisme du tryptophane vers un métabolite neurotoxique : l'acide quinolinique, un agoniste du NMDA-R, au détriment de la sérotonine.

En effet, les voies de la kynurénine et de la sérotonine ayant le même précurseur, l'activation de la première peut diminuer la quantité de tryptophane disponible à la synthèse de sérotonine et ainsi contribuer à perturber la neurotransmission sérotoninergique et d'autre part contribuer à des phénomènes d'excitotoxicité lié à l'effet sur les récepteurs NMDA de l'acide quinolinique. L'administration intraveineuse de kétamine semble inverser ces changements ce qui est associé à un effet antidépresseur (2).

Les modifications de la voie de la kynurénine décrites ci-dessus sont fortement liées à l'hypothèse selon laquelle la kétamine pourrait avoir des propriétés antidépresseurs en raison de son effet anti-inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron γ , l'interleukine-1 ou l'interleukine-6 produites en excès par les cellules immunitaires activées chez les patients déprimés sont responsables du déclenchement d'effets pro-dépresseurs par l'induction de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), une enzyme impliquée dans le passage du tryptophane à la kynurénine et par conséquent à l'acide quinolinique (voir *Figure 22 : Métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine*) (2).

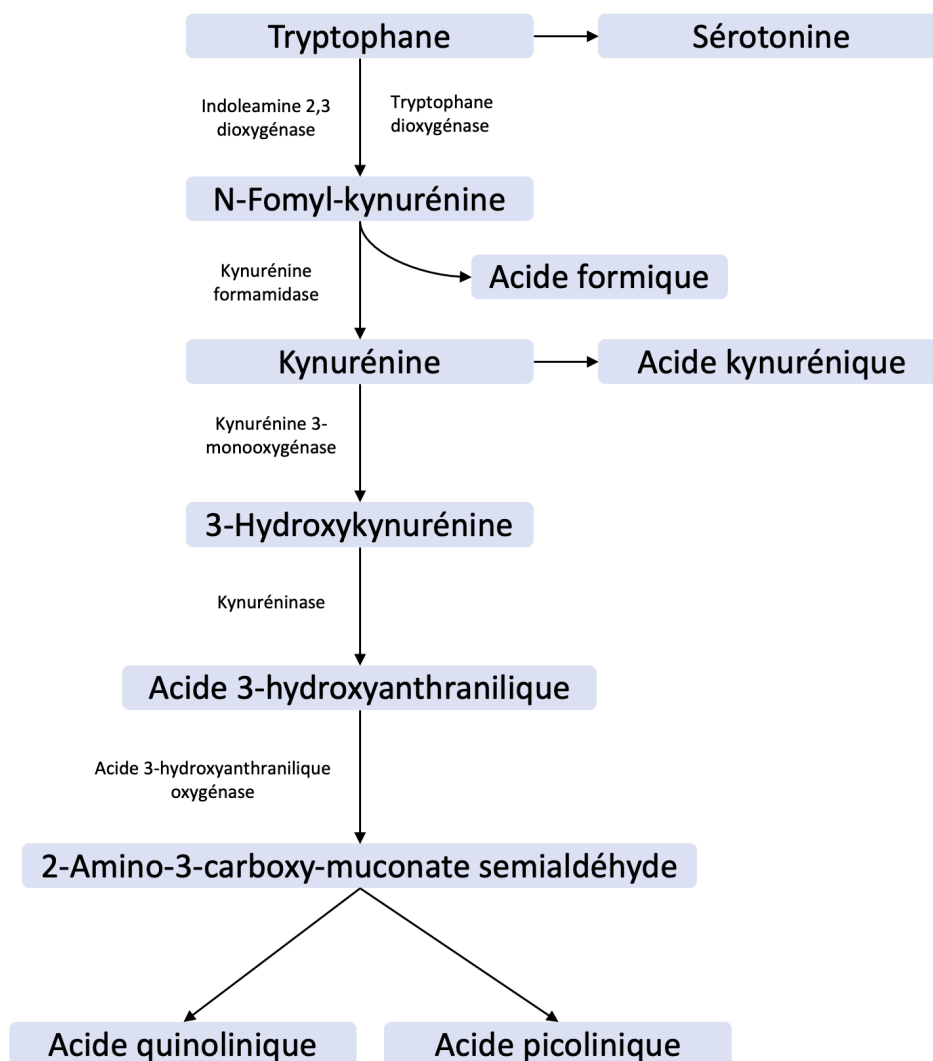


Figure 22 : Métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine

Dans la même lignée, un ensemble de preuves prometteuses suggère un rôle pour l'inhibition de COX-2, en particulier le célécoxib, dans les troubles bipolaires, la schizophrénie et la dépression. Il y a un manque de données sur les inhibiteurs de COX-2 et les autres agents étudiés, notamment l'aspirine, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle des thérapies d'immunomodulation et leur efficacité comparative pour leur intégration dans la prise en charge de la dépression.

Dans les cas où les médiateurs inflammatoires sont incapables d'inhiber la réaction immunitaire pro-inflammatoire, un état inflammatoire chronique peut s'ensuivre. L'activation chronique de ce système peut contribuer au développement de troubles neuropsychiatriques. Il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires ont tendance à se normaliser lors d'une réponse au traitement (58).

Si la dysrégulation monoaminergique reste l'hypothèse dominante en ce qui concerne les troubles dépressifs, les résistances restent un défi important en plus de la relative rareté des nouvelles options thérapeutiques. Ces dernières années, le modèle inflammatoire a été réexaminé en raison de ces résistances rencontrées dans les approches thérapeutiques actuelles.

En conséquence, une plus grande attention est accordée aux pharmacothérapies qui se situent en dehors des traitements traditionnels tels que les antidépresseurs et les antipsychotiques. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2, mieux connus pour leur rôle dans la gestion de la douleur aiguë, en sont un exemple. Le célécoxib et le rofécoxib des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 ont été étudiés pour leur efficacité en tant que thérapies en psychiatrie.

Des études précliniques ont montré que l'administration de celecoxib chez le rat était associée à une inversion des comportements dépressifs induits par le stress. Un modèle animal de dépression chez le rat a également démontré que le célécoxib augmente indépendamment la libération de sérotonine dans le cerveau.

Ces données indiquent que l'inhibition de la COX-2 peut intervenir dans les comportements de type anxiété et dépression, soutenant ainsi la poursuite des recherches cliniques sur les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pour le traitement des troubles psychiatriques affectifs et liés au stress.

Bibliographie

1. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Szałach ŁP, Lisowska KA, Słupski J, Włodarczyk A, Górski N, Szarmach J, et al. The immunomodulatory effect of ketamine in depression. *Psychiatr Danub*. sept 2019;31(Suppl 3):252-7.
3. L  o H, Galinowski A, Poirier M-F, Hartmann F, Krebs M-O, Chauchot F, et al. Antidépresseurs. Historique. EMC - Psychi  tr [Internet]. 1 oct 2004 [côté 22 nov 2020];1(4):243-5. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762571804000677>
4. Dépression résistante [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [côté 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/33>
5. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [côté 13 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
6. La dépression - Chiffres clés - Inicea [Internet]. [côté 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/la-depression-chiffres-cles#chapitre>
7. Lopizzo N, Bocchio Chiavetto L, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, et al. Gene–Environment Interaction in Major Depression: Focus on Experience-Dependent Biological Systems. *Front Psychiatry* [Internet]. 8 mai 2015 [côté 29 oct 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424810/>
8. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* [Internet]. 2003 [côté 25 oct 2019];301(5631):386-9. Disponible sur: <http://www.jstor.org/stable/3834746>
9. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry* [Internet]. janv 2018 [côté 27 oct 2019];23(1):133-42. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/mp201744>
10. Nestor PG, O'Donovan K, Lapp HE, Hasler VC, Boodai SB, Hunter R. Risk and protective effects of serotonin and BDNF genes on stress-related adult psychiatric symptoms. *Neurobiol Stress*. nov 2019;11:100186.
11. Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 8 mai 2006;398(3):215-9.
12. Tabagh R, Andres CR, V  drine S, Cherpi-Antar C, Thepault R-A, Mignon L, et al. Study of the serotonin transporter (SLC6A4) and BDNF genes in French patients with non syndromic mental deficiency. *BMC Med Genet* [Internet]. déc 2010 [côté 25 oct

- 2019];11(1):30. Disponible sur:
<http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-11-30>
13. Chen Z-Y, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao C-J, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 6 oct 2006;314(5796):140-3.
 14. La dépression [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur:
<https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-depression>
 15. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html
 16. La dépression chez les personnes âgées [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur:
<https://www.camh.ca/fr/info-sante/guides-et-publications/la-depression-chez-les-personnes-agees>
 17. Bulloch AG, Williams JV, Lavorato DH, Patten SB. The relationship between major depression and marital disruption is bidirectional. *Depress Anxiety*. 2009;26(12):1172-7.
 18. NIMH » Depression [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur:
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
 19. Améliorer son alimentation pourrait protéger de la dépression [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/ameliorer-son-alimentation-pourrait-protoger-de-la-depression/32671/>
 20. Su K-P, Matsuoka Y, Pae C-U. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 30 août 2015 [cité 17 janv 2020];13(2):129-37. Disponible sur:
<http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2015.13.2.129>
 21. holmes-and-rahe.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur:
<https://tccmontreal.files.wordpress.com/2019/11/holmes-and-rahe.pdf>
 22. Zech E. Chapitre 1. Les conséquences du deuil sur la santé. *Prat Psychol* [Internet]. 2006 [cité 19 janv 2020];21-80. Disponible sur: <https://www.cairn.info/psychologie-du-deuil--9782870099285-page-21.htm>
 23. OMS | Dans la Classification internationale des maladies, le burn-out, ou épuisement professionnel, est considéré comme un «phénomène lié au travail» [Internet]. WHO. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/mental_health/evidence/burn-out/fr/
 24. DSM-5 [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur:
<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
 25. Classification internationale des maladies (CIM) | CépiDc [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cepide.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/classification-internationale-des-maladies-cim>

26. Briffault X. Évaluation de la dépression dans une enquête en population générale. :4.
27. depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf
28. strategie_depression.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_depression.pdf
29. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F32.0>
30. La dépression - Comprendre le trouble - Inicea [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/la-depression-comprendre-le-trouble>
31. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. févr 1960 [cité 13 nov 2019];23(1):56-62. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/>
32. Health Advisor - Outils [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.healthsadvisor.com/fr/guest/qs/echelle-madrs-depression/>
33. Fantino B, Moore N. The self-reported Montgomery-Åsberg depression rating scale is a useful evaluative tool in major depressive disorder. BMC Psychiatry [Internet]. 27 mai 2009 [cité 13 nov 2019];9:26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701427/>
34. Favre-Bonté J. Haute Autorité de santé. 2017;331.
35. INESSS_FicheOutil_QSP-9.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_FicheOutil_QSP-9.pdf
36. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J. Relationships Among Independent Major Depressions, Alcohol Use, and Other Substance Use and Related Problems Over 30 Years in 397 Families. J Stud Alcohol Drugs [Internet]. mars 2013 [cité 15 nov 2019];74(2):271. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568166/>
37. La dépression - En savoir plus pour en sortir. :92.
38. La dépression en Europe : faits et chiffres [Internet]. 2019 [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>
39. polynomics-2011_gesundheitsausgaben-und-krankheitskosten_f.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: https://www.interpharma.ch/sites/default/files/documents/polynomics-2011_gesundheitsausgaben-und-krankheitskosten_f.pdf

40. Dépression: parlons-en [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
41. Volle E, Levy R. Rôle du cortex préfrontal dans l'adaptation comportementale chez l'homme. médecine/sciences [Internet]. 1 févr 2014 [cité 20 nov 2019];30(02):179-85. Disponible sur:
<https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2014/02/medsci20143002p179/medsci20143002p179.html>
42. Pandya M, Altinay M, Malone DA, Anand A. Where in the Brain Is Depression? Curr Psychiatry Rep [Internet]. déc 2012 [cité 19 nov 2019];14(6):634-42. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619732/>
43. Catani M. Chapter 6 - The anatomy of the human frontal lobe. In: D'Esposito M, Grafman JH, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 11 avr 2021]. p. 95-122. (The Frontal Lobes; vol. 163). Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042816000069>
44. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry. mai 1999;156(5):675-82.
45. Figure 2.4: Sagittal section of the brain. The anterior cingulate... [Internet]. ResearchGate. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Sagittal-section-of-the-brain-The-anterior-cingulate-cortex-ACC-is-a-deep-frontal_fig6_283455164
46. Palazidou E. The neurobiology of depression. Br Med Bull [Internet]. 1 mars 2012 [cité 19 nov 2019];101(1):127-45. Disponible sur:
<https://academic.oup.com/bmb/article/101/1/127/262645>
47. Taupin P. Neurogenèse dans les pathologies du système nerveux. médecine/sciences [Internet]. août 2005 [cité 19 nov 2019];21(8-9):711-4. Disponible sur:
<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2005218-9711>
48. Figure 4 : Organisation anatomique des systèmes monoaminergiques [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/la_recherche/fig4.php
49. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. L'Encéphale [Internet]. juin 2016 [cité 25 nov 2019];42(3):255-63. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700616300549>
50. Belmer A, Quentin E, Diaz SL, Guiard BP, Fernandez SP, Doly S, et al. Positive regulation of raphe serotonin neurons by serotonin 2B receptors. Neuropsychopharmacology [Internet]. juin 2018 [cité 13 sept 2019];43(7):1623-32. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41386-018-0013-0>
51. Lupien S, Forget H. Glucocorticoïdes et cognition. médecine/sciences [Internet]. 1995 [cité 27 nov 2019];11(11):1524. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/2343>

52. Mécanismes associant stress et pathologies [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/?sequence=19>
53. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 1 - Pharmacologie du système GABAergique. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, éditeurs. Neuropsychopharmacologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 8 déc 2019]. p. 19-30. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752995000010>
54. Ben-Ari Y. Le GABA: Un transmetteur pionnier pour la construction du cerveau. médecine/sciences [Internet]. août 2007 [cité 10 déc 2019];23(8-9):751-5. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20072389751>
55. Anisman H, Merali Z, Poulter MO. Gamma-Aminobutyric Acid Involvement in Depressive Illness Interactions with Corticotropin-Releasing Hormone and Serotonin. In: Dwivedi Y, éditeur. The Neurobiological Basis of Suicide [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012 [cité 17 déc 2019]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107210/>
56. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder. Drugs [Internet]. 9 juill 2012 [cité 18 déc 2019];72(10):1313-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439647/>
57. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 2 - Pharmacologie du système glutamatergique. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, éditeurs. Neuropsychopharmacologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 17 déc 2019]. p. 31-46. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752995000022>
58. Frontiers | Neurobiology and Therapeutic Potential of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors for Inflammation in Neuropsychiatric Disorders | Psychiatry [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2019.00605/full>
59. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/16-17/2016_16-17_1.html
60. Amodeo G, Trusso MA, Fagiolini A. Depression and Inflammation: Disentangling a Clear Yet Complex and Multifaceted Link. Neuropsychiatry [Internet]. 2017 [cité 7 janv 2020];7(4):448-57. Disponible sur: <http://www.jneuropsychiatry.org/peer-review/depression-and-inflammation-disentangling-a-clear-yet-complex-and-multifaceted-link.html>
61. What is Psychotherapy ? American Psychiatric Association.
62. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc [Internet]. avr 1998 [cité 1 févr 2020];28(2):151-5. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF03019434>
63. Lisanby SH. Electroconvulsive Therapy for Depression. N Engl J Med [Internet]. 8 nov 2007 [cité 1 févr 2020];357(19):1939-45. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMct075234>

64. Netgen. Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-448/Traitement-de-la-depression-resistante.-Securite-et-efficacite-de-la-stimulation-magnetique-transcraniienne>
65. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation rTMS [Internet]. CAMH. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/en/health-info/mental-illness-and-addiction-index/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation>
66. css_8778_avis_tms.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_8778_avis_tms.pdf
67. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. Actual Pharm [Internet]. 1 déc 2016 [cité 22 janv 2020];55(561, Supplement):1-10. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370016303950>
68. 9782257206459_atlas-de-poche-de-pharmacologie-5-ed_Chapitre12.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://complements.lavoisier.net/9782257206459_atlas-de-poche-de-pharmacologie-5-ed_Chapitre12.pdf
69. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218372.htm>
70. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205291.htm>
71. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0261965.htm>
72. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm>
73. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0159589.htm>
74. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206795.htm>
75. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0321487.htm>
76. Netgen. Dépression récurrente et prévention de la rechute [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2406/22433>
77. Millet B. Conduite à tenir devant une dépression résistante. L'Encéphale [Internet]. sept 2007 [cité 26 mars 2020];33(4):703-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700607920862>

78. Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Yroni A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale* [Internet]. sept 2017 [cité 26 mars 2020];43(4):S1-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700617301550>
79. Assessing the Risk Factors for Difficult-to-Treat Depression and Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 27 janv 2016 [cité 8 oct 2019];77(suppl 1):4-8. Disponible sur: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2016/v77s01/v77s0101.aspx>
80. gm_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/gm_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf
81. Métabolisme des médicaments - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/m%C3%A9tabolisme-des-m%C3%A9dicaments>
82. Résumé des caractéristiques du produit - SERTRALINE EG 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61358656&typedoc=R>
83. Netgen. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultraparapide, l'Intermédiaire et le Lent [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775>
84. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* [Internet]. 22 nov 2013 [cité 29 mars 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837246/>
85. Collin L. Ouvrir le cerveau à de nouvelles thérapies. *médecine/sciences* [Internet]. 1 mai 2014 [cité 4 avr 2020];30(5):486-8. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2014/06/medsci20143005p486/medsci20143005p486.html>
86. Dauchy S, Tournier N, Yousif S, Jacob A, Decleves X. Barrière hémato-encéphalique : implication des transporteurs ABC en neuropharmacologie. *Réanimation* [Internet]. oct 2008 [cité 30 mars 2020];17(7):664-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069308001783>
87. Mourez M, Jéhanon M, Hofnung M, Dassa E. Rôle, fonctionnement et structure des transporteurs à ATP binding cassette (ABC). *médecine/sciences* [Internet]. 2000 [cité 4 avr 2020];16(3):386. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/1658>
88. Netgen. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>

89. Vahid-Ansari F, Zhang M, Zahrai A, Albert PR. Overcoming Resistance to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Targeting Serotonin, Serotonin-1A Receptors and Adult Neuroplasticity. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 [cité 13 avr 2020];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00404/full>
90. Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, et al. Association of the COMT val158met Variant with Antidepressant Treatment Response in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. mars 2008 [cité 17 avr 2020];33(4):924-32. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/1301462>
91. Mion G. Histoire de la kétamine et du psychédélisme. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 27 avr 2020];175(7):661-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448717302184>
92. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *Eur J Anaesthesiol EJA* [Internet]. sept 2017 [cité 25 avr 2020];34(9):571-5. Disponible sur: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/09000/History_of_anaesthesia__The_ketamine_story___past,.2.aspx
93. Domino EF, Warner DS. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology* [Internet]. 1 sept 2010 [cité 24 janv 2021];113(3):678-84. Disponible sur: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
94. Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. *Behav Brain Res* [Internet]. oct 2011 [cité 18 janv 2021];224(1):107-11. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432811004402>
95. Huang N, Hua D, Zhan G, Li S, Zhu B, Jiang R, et al. Role of Actinobacteria and Coriobacteriia in the antidepressant effects of ketamine in an inflammation model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. janv 2019 [cité 24 janv 2021];176:93-100. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305718306051>
96. Le Quang G, Gansel Y. Le projet RDoC, catalyseur d'une révolution scientifique en psychiatrie ? *PSN*. 2016;14(3):31.
97. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1 août 2006 [cité 24 janv 2021];63(8):856. Disponible sur: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.63.8.856>
98. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 24 janv 2021];190:172870. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305720300289>
99. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 déc 2014 [cité 24 janv 2021];76(12):970-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185009/>

100. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F, et al. Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 20 févr 2020 [cité 24 janv 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>
101. Desfossés CY, Blier P. Les propriétés antidépressives de la kétamine. *médecine/sciences* [Internet]. janv 2021 [cité 31 janv 2021];37(1):27-34. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03120844>
102. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur les mécanismes d'action de la kétamine. *L'Encéphale* [Internet]. 1 févr 2014 [cité 3 mai 2020];40(1):48-55. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700613002443>
103. Kadriu B, Musazzi L, Henter I, Graves M, Popoli M, Zarate C. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 16 nov 2018;22.
104. Janssen E. 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT. :20.
105. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Le développement du médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
106. download.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/121379/download>
107. CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf
108. Commissioner O of the. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>
109. spravato-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf
110. Commissioner O of the. What does FDA regulate? FDA [Internet]. 16 oct 2019 [cité 23 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>
111. Research C for DE and. Investigational New Drug (IND) Application [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>

112. Les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r96-196/r96-19682.html>
113. prix USA.pdf.
114. Anonymous. What we do [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
115. Anonymous. Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
116. Admin S, Admin S. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
117. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu'une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu'une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
118. Janssen E. PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS. 2020;70.
119. ATU 2.pdf.
120. DGOS;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
121. Autorisation de Mise sur le Marché de médicament à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
122. Meillier F. les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. :11.
123. Remboursement des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>
124. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
125. Presentation_des_grands_lignes_de_la_reforme.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_des_grands_lignes_de_la_reforme.pdf

126. doctrine_10102018.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
127. Echelle de dépression de Hamilton [Internet]. Apprendre les TCC. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/echelle-de-depression-de-hamilton.html>
128. ECHELLE DE DEPRESSION MADRS. :5.
129. Appendix A – Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [Internet]. ICSI. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.icsi.org/guideline/depression/appendix-a-patient-health-questionnaire-phq-9/>

Annexe I - Hamilton Depression Rating Scale (Échelle d'Évaluation de la dépression de Hamilton) (127)

HDRS – manuel de cotation

p.1

Manuel de cotation HDRS / HAM-D

Hamilton Depression Rating Scale
(Échelle d'Évaluation de la dépression de Hamilton)
M. HAMILTON, traduction française : J.D. GUELF



www.c-e-p.eu

Informations générales

Il est recommandé pour la cotation de l'échelle de dépression de Hamilton ("Hamilton M. A rating scale for depression" J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62) d'utiliser les questions mentionnées ci-dessous, extraites d'un guide d'entretien structuré (Williams J., 1988) "A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale". Arch. Gen. Psychiatry, 45, 742-747). Ce guide a été conçu pour standardiser l'utilisation de cette échelle d'évaluation et il s'est révélé être efficace pour améliorer le niveau de concordance interjuges pour la plupart des items de l'échelle.

Instructions

Il est préférable que la première question de chaque rubrique soit posée exactement telle qu'elle est formulée ci-dessous. La réponse à cette question doit suffisamment informer sur la gravité et la fréquence d'un symptôme. Il n'est pas nécessaire de poser toutes les questions d'une rubrique si celle-ci peut-être directement évaluée correctement.

Question initiale :

J'aimerais vous poser quelques questions au sujet de la semaine dernière. Comment vous êtes-vous senti(e) depuis (jour de la semaine).....dernier ?

1- Humeur dépressive (tristesse, désespoir, autodépréciation)

Quelle a été votre humeur au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) abattu(e) ou déprimé(e) ? Triste ? Désespéré(e) ? Au cours de la semaine dernière, combien de fois vous êtes-vous senti(e)... ? Chaque jour ? Pendant toute la journée ? Vous est-il arrivé de pleurer ?

0 - Absent.

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

2 - Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

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

4 - Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2- Sentiments de culpabilité

Vous êtes-vous senti(e) particulièrement critique vis-à-vis de vous-même au cours de la semaine, en ayant l'impression de faire tout de travers ou de laisser tomber les autres ? Si oui : quelles ont été vos pensées ? Vous êtes-vous senti(e) coupable d'avoir fait ou de ne pas avoir fait quelque chose ? Avez-vous pensé que vous étiez en quelque sorte la cause de votre propre dépression ? Avez-vous le sentiment que votre maladie est une punition ?

0 - Absent.

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

gens.

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

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

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

3- Tendance suicidaire

Au cours de la semaine écoulée, vous est-il arrivé de penser que la vie ne valait pas la peine d'être vécue, que vous préféreriez être mort ? Avez-vous eu envie de vous faire du mal ? Si oui : à quoi avez-vous pensé exactement ? Avez-vous fait quelque chose pour vous faire du mal ?

0 - Absent.

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

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

3 - Idées ou geste de suicide.

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

4- Insomnie lors de l'endormissement

Comment avez-vous dormi au cours de la dernière semaine ? Avez-vous eu des difficultés à vous endormir après vous être couché(e) ? Combien de temps vous a-t-il fallu avant de vous endormir ? Au cours de cette dernière semaine, combien de fois avez-vous eu du mal à vous endormir en début de nuit ?

0 - Pas de difficulté à s'endormir.

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

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

5- Insomnie au milieu de la nuit

Toujours la dernière semaine, vous est-il arrivé de vous réveiller en pleine nuit ? Si oui : vous êtes-vous levé(e) ? Qu'avez-vous fait ? Êtes-vous allé(e) simplement aux toilettes ? Quand vous retournez au lit, êtes-vous capable de vous rendormir immédiatement ? Avez-vous la sensation que votre sommeil est agité ou perturbé au cours de certaines nuits ?

0 - Pas de difficulté.

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

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

6- Insomnie du petit matin

Pendant la semaine dernière, à quelle heure vous êtes-vous réveillé(e) le matin (sans vous rendormir ensuite) ? Si très tôt : est-ce à cause d'un réveil-matin ou vous réveillez-vous tôt habituellement ? (c'est-à-dire quand vous n'êtes pas déprimé) ?

0 - Pas de difficulté.

1 - Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 - Incapable de se rendormir s'il se lève.

7- Travail et activités

Comment avez-vous passé votre temps la semaine dernière (lorsque vous n'étiez pas en train de travailler) ? Vous êtes-vous intéressé(e) à ce que vous faisiez, ou aviez-vous l'impression de devoir vous forcer pour faire les choses ? Avez-vous arrêté de faire quelque chose que vous aviez l'habitude de faire ? Si oui : pourquoi ? Y a-t-il quelque chose que vous aimeriez faire ou que vous attendez avec impatience ?

0 - Pas de difficulté.

1 - Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2 - Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).

3 - Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).

4 - A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8- Ralentissement de la pensée, du langage

Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

0 - Langage et pensée normaux.

1 - Léger ralentissement à l'entretien.

2 - Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 - Entretien difficile.

4 - Stupeur.

9- Agitation

Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

0 - Aucune.

1 - Crispations, secousses musculaires.

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

3 - Bouge, ne peut rester assis tranquille.

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

10- Anxiété (psychique)

Vous êtes-vous senti(e) particulièrement tendu(e) ou irritable au cours de cette dernière semaine ? Vous êtes-vous inquiété(e) d'une multitude de petits détails qui ne vous auraient pas inquiété(e) en temps normal ? Si oui : quelles choses, par exemple ?

0 - Aucun trouble.

1 - Tension subjective et irritabilité.

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

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

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

11- Anxiété somatique

Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration.

Au cours de la dernière semaine, avez-vous ressenti l'un des symptômes physiques suivants ?

Lisez la liste en laissant un temps de réponse après chaque symptôme : avez-vous eu la bouche sèche, du mal à digérer, une indigestion, une diarrhée, des crampes, des renvois, des palpitations, des maux de tête, du mal à respirer, des problèmes urinaires, une transpiration ? A quel point ces symptômes vous ont-ils gêné(e) au cours de la dernière semaine ? Ont-ils été très intenses ? Les avez-vous ressentis souvent ? A quelle fréquence ?

Note : n'attribuer aucun score si le symptôme est manifestement d'origine médicamenteuse.

- 0 - Absente.
- 1 - Discrète.
- 2 - Moyenne.
- 3 - Grave.
- 4 - Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12- Symptômes somatiques (gastro-intestinaux)

Avez-vous eu de l'appétit au cours de la semaine ? Était-il comparable à votre appétit habituel ? Avez-vous dû vous forcer à manger ? D'autres personnes ont-elles dû vous pousser à manger ?

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

13- Symptômes somatiques (généraux)

Avez-vous eu suffisamment d'énergie au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) constamment fatigué(e) ? Avez-vous ressenti des lourdeurs dans les membres, le dos ou la tête ?

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

14- Symptômes sexuels

Au point de vue sexuel, y a-t-il eu des modifications de votre intérêt pour la sexualité au cours de la dernière semaine ? Je ne parle pas de votre activité sexuelle mais de votre intérêt pour la sexualité. Cet intérêt a-t-il subi une modification (par rapport à avant la dépression) ? Avez-vous beaucoup pensé au sexe ? Si non : est-ce habituel pour vous ?

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

15- Hypocondrie

Au cours de la semaine écoulée, vos pensées se sont-elles souvent centrées sur votre santé physique ou sur la façon dont votre corps fonctionne (par rapport à votre état d'esprit habituel) ? Vous plaignez-vous souvent de votre état physique ? Vous est-il arrivé de demander de l'aide pour

des choses que vous auriez pu faire vous-même ? Si oui : quoi, par exemple ? Combien de fois est-ce arrivé ?

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

16- Amaigrissement

Coter soit A, soit B.

A. D'après les dires du malade.

Avez-vous perdu du poids récemment ? Si oui : combien ? En cas de doute : avez-vous l'impression que vous flottez plus qu'avant dans vos vêtements ?

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

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

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

17- Intuition du patient sur son propre état, insight

Évaluation fondée sur l'observation au cours de l'entretien.

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

Attention !

Le score de sévérité de l'échelle de Hamilton se calcule sur les 17 premiers items. Les items suivants sont utiles pour suivre l'évolution du sous-type de dépression. A moins de réaliser une étude sur un sous-type précis, ou d'effectuer un suivi de patient, il n'est pas correct de les inclure dans le score de sévérité pour une étude sur LA dépression en général.

18- Variations dans la journée

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il n'y a pas de variations diurnes, indiquer : aucune.

Aucune / Plus marqués le matin / Plus marqués l'après-midi.

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

- 0 - Aucune.

- 1 - Légère.
- 2 - Importante.

19- Dépersonnalisation et déréalisation

Par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation.

- 0 - Absente.
- 1 - Légère.
- 2 - Moyenne.
- 3 - Grave.
- 4 - Entraînant une incapacité fonctionnelle.

20- Symptômes délirants

Par ex. délire de persécution.

- 0 - Aucun.
- 1 - Soupçonneux.
- 2 - Idées de référence.
- 3 - Idées délirantes de référence et de persécution.

21- Symptômes obsessionnels et compulsifs

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

Annexe II – Échelle de dépression MADRS (128)

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ☐

AGE: ☐

DATE: _____

EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

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

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

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

1- Tristesse apparente

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

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

☐ 0 Pas de tristesse.

☐ 1

☐ 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.

☐ 3

☐ 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

☐ 5

☐ 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

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

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

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

3- Tension intérieure

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

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

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

4- Réduction de sommeil

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

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

5- Réduction de l'appétit

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

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

6 - Difficultés de concentration

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

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

7- Lassitude

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

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

8- Incapacité à ressentir

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

circonstances ou aux gens est réduite.

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

9- Pensées pessimistes

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

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

10 - Idées de suicide

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

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

Annexe III - Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (129)

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE -9												
Over the <u>last 2 weeks</u> , how often have you been bothered by any of the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day								
1. Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3								
2. Feeling down, depressed, or hopeless	0	1	2	3								
3. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3								
4. Feeling tired or having little energy	0	1	2	3								
5. Poor appetite or overeating	0	1	2	3								
6. Feeling bad about yourself — or that you are a failure or have let yourself or your family down	0	1	2	3								
7. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television	0	1	2	3								
8. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite — being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual	0	1	2	3								
9. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way	0	1	2	3								
<p style="text-align: right;"><i>FOR OFFICE CODING</i></p> <p style="text-align: right;"> <u>0</u> + <u> </u> + <u> </u> + <u> </u> =Total Score: <u> </u> </p>												
<p>If you checked off <u>any</u> problems, how <u>difficult</u> have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Not difficult at all</td> <td>Somewhat difficult</td> <td>Very difficult</td> <td>Extremely difficult</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>					Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Copyright © 2010 Pfizer, Inc. All rights reserved.												

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Clémentine Pignol

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21202384

38

N° Étudiant :

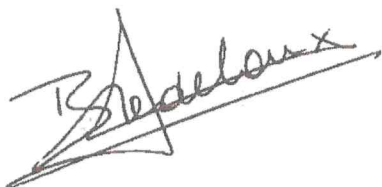
N° Thèse :

Nom et Prénom : Pignol Clémentine

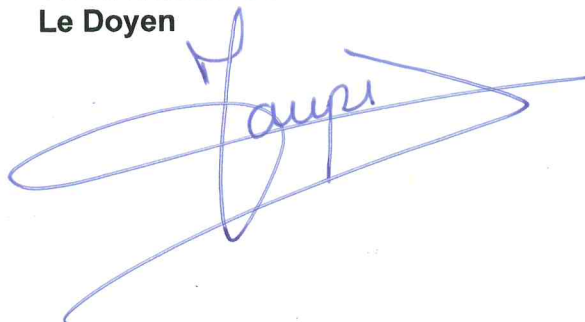
Sujet : La dépression résistante, de la découverte à l'accès au marché d'une
nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique : l'eskétamine
.....

Tours, le : 29/11/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



PIGNOL, Clémentine N°38
La dépression résistante, de la découverte à l'accès au marché d'une nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique : l'eskétagamine
<p align="center"><u>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</u></p> <p>La dépression est la principale cause d'incapacité dans le monde et l'un des troubles psychiatriques les plus fréquemment rencontrés. Celle-ci peut être soignée grâce à la psychothérapie, aux médicaments antidépresseurs présents actuellement sur le marché, ou même à l'électroconvulsivothérapie. Toutefois 30% des patients ayant recours à ces stratégies thérapeutiques n'obtiennent pas de rémission. Une dépression résistante aux traitements peut entraîner de graves déficiences chez les patients, comme une altération du fonctionnement cognitif, une diminution des performances notamment au travail et un risque accru de développer des maladies concomitantes. Pour ces patients, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont alors nécessaires.</p> <p>L'énantiomère S de la kétamine, antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) du glutamate, anesthésique et analgésique bien connu, a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme antidépresseur de nouvelle génération. Administrée par voie intranasale, cette molécule offrirait des perspectives prometteuses pour le traitement du trouble dépressif majeur résistants aux traitements antidépresseurs actuels.</p> <p>Cette thèse a pour objectif de décrire la découverte et l'accès aux marchés de l'eskétagamine, nouvelle molécule dans la stratégie thérapeutique de la dépression résistante.</p> <p>.</p>
<p align="center"><u>MOTS-CLÉS :</u></p> <p>Dépression – Résistante – antidépresseurs – eskétagamine – Spravato</p>
<p align="center"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de conférences, Pharmacien, Faculté de Pharmacie -TOURS</p> <p>DIRECTEUR : M Pierre BREDELOUX, Maître de conférences, Enseignant-chercheur, Faculté de Pharmacie - TOURS Responsable, AstraZeneca – COURBEVOIE</p> <p>MEMBRES : Mme Johanna MIRTA, Pharmacien Affaire Réglementaire et Promotion, AstraZeneca - COURBEVOIE</p> <p align="center">Mme Audrey TRELLU, Pharmacien Affaire Réglementaire, Novartis - REUIL MALMAISON</p>
Le 4 juin 2021 A LA FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas » DE TOURS