

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N°29

THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Kévin BODIN-POQUIN

PRESENTE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 MAI 2025

**QUEL EST L'INTERET DE L'ACTIVITE PHYSIQUE
DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE
DEPRESSIF CARACTERISE ET DES TROUBLES
ANXIEUX CHEZ LE SUJET JEUNE ?**

JURY

Président :

Dr BREDELOUX Pierre (Enseignant-chercheur en pharmacologie à l'université de Tours)

Membres :

Dr BORDY Romain (Directeur de thèse, enseignant-chercheur en pharmacologie et toxicologie à l'université de Tours)

Dr HERNANDEZ-LEBON Camille (Pharmacien d'officine, Le Mans)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INfectIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE



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 : 28/05/2025

L'étudiant

Kévin BODIN-POQUIN

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Cette thèse n'est pas seulement la consécration de nombreuses années de travail et l'acquisition d'un diplôme de Docteur en pharmacie. Je mesure la chance que j'ai eue de pouvoir m'asseoir chaque matin dans un amphithéâtre pour assouvir ma soif de savoir, repousser ma compréhension du monde. Pour cela je remercie l'ensemble des équipes de la faculté de pharmacie de Tours. Ainsi, je remercie tout particulièrement Dr Romain BORDY d'avoir été mon directeur de thèse et Dr Pierre BREDELOUX d'avoir présidé ma soutenance.

Ces années d'études furent aussi les plus belles mais aussi les plus dures de ma vie. Mais au-delà des épreuves j'ai trouvé des amis fidèles : la fine équipe. Sans vous mes amis, ces études n'auraient pas eu la même saveur :

Camille, la dame au grand cœur, ta bonne humeur, ta bienveillance et ta faculté à voir le meilleur chez les autres font de toi quelqu'un d'unique.

Thomas, ta bonne humeur, tes passions singulières et tes anecdotes à l'interprétation inimitable, nous marqueront à jamais ces années-là.

Pierre, un camarade discret, concentré, introverti mais pour ceux qui te connaissent, tu es un ami plein de surprises, d'une franchise tranchante et toujours le premier à repousser les limites de la rigolade.

Océane, ta gentillesse et le courage dont tu fais preuve au quotidien, pousse à l'admiration.

Merci les amis pour ces moments inoubliables.

Lors de ces études j'ai aussi trouvé une famille. Ty, Vath, Andrew, vous m'avez ouvert grand vos bras et je ne pouvais espérer une meilleure belle-famille. Les tatas, les tontons, les cousins et les cousines, merci pour votre accueil.

S'il y a bien une personne que je dois remercier c'est toi, Inès. Nous nous sommes rencontrés dès la deuxième année et depuis nous avons tout traversé côte à côte, les bons moments mais aussi les plus terribles. L'étudiante timide a laissé place à un Docteur fort et sûr d'elle. J'admire la femme que tu es, mais surtout je n'oublierai jamais que c'est toi qui me tenais la main lorsque ma vie était incertaine.

Enfin malgré tout ce qui a pu nous éloigner et nous séparer, je vous remercie mes parents : Jérôme et Patricia.

Sans toi Patricia, je n'aurais jamais pu arriver où j'en suis, ton dévouement et tes sacrifices pour faire ce que tu penses être le meilleur pour nous, méritent plus qu'un remerciement.

Jérôme, je regrette que tant de choses se soient passées. Ton courage, ta capacité à remuer des montagnes, sont l'incarnation même de la devise « A cœur vaillant rien d'impossible ». Tu as répondu présent quand j'en avais le plus besoin. J'espère que je reverrai un jour, ce père que j'admire.

Camille, ma petite sœur, tu es jeune, parfois immature, têtue (comme moi) mais maintenant tu es une femme forte et capable de réaliser de grandes choses.

Davy, je regrette que ne nous ne parlions plus depuis tant d'années, je te souhaite de réaliser tes rêves et tout le meilleur.

Je remercie le Dr Georges Marie FOURNIER, votre vocation, votre rigueur et le dévouement dont vous avez fait preuve, ont fait naître ma vocation. Merci.

Enfin je remercie également Jean et Miriam BRUNAULT. A mon parrain, votre sagesse m'a ouvert à mon potentiel, je vous dédie cette thèse.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	6
TABLEAUX.....	9
FIGURES	10
INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : Troubles anxieux et de l’humeur.....	13
1. Physiologie des émotions	13
1. Définition des concepts relatifs à l’émotion et à l’humeur (1).....	13
2. Rappels de neurobiologie des émotions	15
2. Trouble dépressif caractérisé (TDC)	23
1. Epidémiologie	23
2. Etiologie	23
3. Signes cliniques et diagnostic (18).....	25
4. Physiopathologie	27
5. Prise en charge.....	37
3. Troubles anxieux	52
1. Epidémiologie.	52
2. Etiologie.	53
3. Signes cliniques et diagnostic (18,58).....	54
4. Physiopathologie	55
5. Prise en charge.....	61
DEUXIEME PARTIE : L’ACTIVITE PHYSIQUE	70
1. Physiologie de l’exercice physique	71
1. Modifications sur l’organisme de l’activité physique	71
2. Sport et société	88
1. Etat des lieux de la pratique de l’activité sportive (95).....	88
2. Déterminants de l’activité physique chez le sujet jeune :	90
3. Mouvement du sport santé	94
TROISIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR L’ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DEPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX ?.....	101
1. Trouble dépressif caractérisé	101
1. Service Médical Rendu	101
2. Amélioration du service médicale rendu.....	106
2. Troubles anxieux	108
1. Service Médical Rendu	108
2. Amélioration du service médicale rendu.....	110

3. Effets indésirables de l'exercice (103,106)	111
4. Contre-indications à l'exercice (103)	112
CONCLUSION	114

ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoyl glycérol.
 5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique
 5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine
 Ach : Acétylcholine
 ACTH : hormone adrénocorticotrope
 ADH : antidiurétique hormone ou hormone antidiurétique en français
 ADN : acide désoxyribonucléique
 ADP : Adénosine DiPhosphate
 AG : acides gras
 ALD : Affection longue durée
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
 AMPc : adénosine monophosphate cyclique
 ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 APA : Activité physique adaptée
 ARN : Acide RiboNucléique
 ATP : Adénosine TriPhosphate
 BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
 BH₄ : Tétrahydrobioptérine
 BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
 BLA : Amygdale basolatérale
 CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1
 CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
 CeA : amygdale centrale
 CEA : Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
 CEN : Central Executive Network
 CIDI : Composite International Diagnostic Interview
 CoA : Co-enzyme A
 CPAM : caisse primaire d'assurance maladie
 CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes
 CREB : C-AMP Response Element-binding protein
 CRH : corticotropin-releasing-hormone
 CRP : Protéine C réactive
 CSA : Conseil supérieur de l'audiovisuel
 DA : Dopamine
 DAT : Transporteur de la Dopamine
 DBH: dopamine beta-hydroxylase
 DHA : Acide Docosahexaénoïque
 DLPFC : dorso-lateral préfrontal cortex ou cortex préfrontal dorsolatéral
 DMN : Default Mode Network

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5ème édition.

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

FADH₂ : Flavine adénine dinucléotide

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide γ -aminobutyrique

Gal: galanin.

GH : hormone de croissance

Glut : Glutamate

GR : Glucocorticoids receptor ou récepteur aux glucocorticoïdes

HAS : Haute Autorité de Santé

HPA : hypothalamic-pituitary-adrenal axis ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en français

ICAPS : Intervention auprès des Collégiens centrée sur l'Activité Physique et la Sédentarité

IGF-1 : insulin-like growth factor-1

IL-6 : interleukine 6

IMAO : Inhibiteurs de la MAO

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture à la sérotonine

LC : Locus Coeruleus

LISTE ABREVIATION

LPS : lipopolysaccharide bactérien

MAO : MonoAmine Oxydase

MET : Metabolic Equivalent of Task.

NA : Noradrénaline

NADH₂ : Nicotinamide adénine dinucléotide

NET : Transporteur de la noradrénaline

NGC : Noyaux Gris Centraux

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NOS : espèces réactives dérivées de l'azote

OMS : organisation mondiale de la santé

PCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone

PFC : prefrontal cortex ou cortex-préfrontal en français

P-GP : glycoprotéine P

PNNS : Programme national nutrition santé

ROS : espèces réactives dérivées de l'oxygène

SAMe : S-adenosyl-L-méthionine

SERT : transporteur de la recapture de la sérotonine

SERT : transporteur de la sérotonine

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

TAG : trouble anxieux généralisé

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TDC : Trouble Dépressif Caractérisé

TH: tyrosine hydroxylase

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TP : Trouble Panique

TPST : Trouble de Stress Post Traumatique

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VLPFC : ventro-lateral préfrontal cortex ou cortex préfrontal ventro-latéral

VO_{2max} : Volume d'Oxygène Maximal

βARs: β-adrenergic receptors

TABLEAUX

Tableau I : Résumé des propriétés divergentes entre une émotion et une humeur(1).....	15
Tableau II: Tableau récapitulatif des familles d'antidépresseurs et des substances actives commercialisées (38).....	37
Tableau III : Inhibiteurs de la monoamine oxydase (39).....	39
Tableau IV : Imipraminiques : Inhibiteur des transporteurs SERT et NET, antagoniste des récepteurs α 1-adrénergiques, antagoniste des récepteurs à l'histamine H1(41) .	40
Tableau V : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine = inhibiteur du transporteur SERT(42).....	41
Tableau VI : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (43).....	41
Tableau VII : Antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques présynaptiques.(44).....	42
Tableau VIII : Tableau présentant les avantages, les inconvénients et la place des stratégies de stimulation cérébrales (18,48,49).	47
Tableau IX : Tableau résumant les propriétés pharmacologiques et les risques des plantes médicinales ayant des propriétés antidépressive (51)	49
Tableau X : Tableau résumant la prévalence des différents sous-types de troubles anxieux (58).	52
Tableau XI : Tableau résumant les altérations dans chaque sous-type d'anxiété (59,60).	56
Tableau XII : Contre-indications et effets indésirables des benzodiazépines anxiolytiques (18,70).	62
Tableau XIII : Contre-indications et effets indésirables de l'hydroxyzine (18,69,71).....	63
Tableau XIV : Contre-indications et effets indésirables de la buspirone (72).	63
Tableau XV : Tableau résumant les propriétés pharmacologiques et les risques des plantes médicinales et huiles essentielles ayant des propriétés anxiolytiques (50,51).....	68
Tableau XVI : Equivalence entre niveau d'intensité de l'exercice, VO2max et MET (76).	70
Tableau XVII : Récapitulatif des caractéristiques des différents systèmes énergétiques (77).	75
Tableau XVIII: Tableau résumant les contre-indications à l'activité physiques en fonction de l'intensité de l'effort (106).	113

FIGURES

Figure 1: Neurocircuits des émotions de bases (6).	17
Figure 2: A gauche représentation latéral sagittale du cerveau ; A droite coupe frontale du cerveau en 3D.	17
Figure 3: Coupe frontale du cerveau en 3D avec l'hippocampe en surbrillance bleu (8).	19
Figure 4: Coupe frontale du cerveau en 3D. L'amygdale est représentée en surbrillance bleu clair (8).	19
Figure 5: Coupe frontale du cerveau en 3D avec les ganglions de la base en surbrillance bleu clair (8).	20
Figure 6: Vu en ¾ d'une coupe médiale du cerveau avec le thalamus en surbrillance de couleur bleu (8).	21
Figure 7: Illustrations représentant les voies effectrices de l'hypothalamus. A gauche, la voie effectrice nerveuse et à droite la voie neuro-hormonale (13).	22
Figure 8: Schémas résumant la théorie unifiée de la dépression d'après (26) et (18) (fait par Bodin-Poquin Kévin 13/11/2024)	28
Figure 9: Illustration représentant une synapse tripartite lors d'un processus de neuroinflammation (29)	31
Figure 10: Schéma illustrant l'effet des glucocorticoïdes sur les neurones (32).	32
Figure 11: Illustration des systèmes en réponse au stress (12).	34
Figure 12: Schéma illustrant la relation entre les symptômes d'anxiété et les patterns d'altération des réseaux cérébraux (4).	58
Figure 13: Schéma illustrant la relation entre l'amygdale et le locus coeruleus.	59
Figure 14: Schémas résumant la physiopathologie des troubles anxieux (Fait par Kévin Bodin-Poquin)(4,59,62,65).	60
Figure 15: <i>Algorithme de prise en charge du TAG (73).</i>	65
Figure 16: <i>Algorithme de prise en charge du trouble panique (74).</i>	66
Figure 17: Illustration représentant la structure d'un muscle squelettique (75).	71
Figure 18: Illustration représentant le mécanisme moléculaire de la contraction musculaire (76)	72
Figure 19: Schéma résumant les voies métaboliques intervenant dans la production d'énergie lors de la contraction musculaire. (76)	74
Figure 20: A gauche : graphique représentant la consommation d'oxygène en fonction du temps pour différentes intensités d'exercice. A droite : graphique représentant la consommation d'oxygène et la lactémie en fonction de l'intensité ;	77
Figure 21: Illustration montrant la répartition du volume d'éjection systolique entre l'état de repos et l'exercice intense (76).	78
Figure 22: Illustration résumant le système des facteurs d'exercices.	80
Figure 23: Schéma résumant l'effet de l'accroissement du débit sanguin cérébral suite à un entraînement (11).	82
Figure 24: Illustration résumant les mécanismes par lesquels l'exercice induit la libération de BDNF (14).	84
Figure 25: Schéma illustrant la relation entre les muscles, les facteurs d'exercices et le cerveau.	85
Figure 26: Illustration présentant les interactions entre les différents niveaux d'effets de l'activité physique (83).	87
Figure 27: Diagramme présentant la part de français pratiquant plusieurs activités physiques et sportives. (18).	89

Figure 28: A gauche, un diagramme présentant les lieux de pratiques d'une activité physique (en %) et à droite un diagramme en présentant les raisons pour lesquels les pratiquent l'activité physique à leur domicile (en %) (18).	90
Figure 29: Diagramme en barre comparant les raisons pour lesquels les Français pratiquent une activité physique et sportive en 2018 (en gris) et en 2020 (en bleu) (18).	91
Figure 30 : Diagramme en barre présentant les raisons pour lesquels les Français ne peuvent pas pratiquer plus souvent une activité physique et sportive. En bleu foncé, la principale raison et en bleu ciel la deuxième raison avancée (95).....	91
Figure 31: Diagramme en barre présentant les raisons pour lesquels les non pratiquants ne participent pas à une activité physique et sportive. En bleu foncé la principale raison et en bleu ciel la seconde raison avancée (18)	92
Figure 32: Diagramme présentant la part de Français bénéficiant d'une ALD éligibles à l'APA, ayant bénéficié d'une prescription d'activité physique adaptée. A droite diagramme en barre présentant l'évolution entre 2020 et 2022 de la part des pratiquants et non pratiquants ayant bénéficié d'une prescription d'APA (18).....	96

INTRODUCTION

En 2022, le nombre de décès par suicide s'établissait à 9200, dont 5994 chez les moins de 65. Le suicide est la première cause de mortalité chez les 25-34 ans et la deuxième chez les 15-24 ans, juste après les accidents de la circulation. Le nombre de suicide est relativement stable depuis plusieurs années.

En revanche depuis 2020, le nombre de décès par suicide connaît une hausse inquiétante chez les adolescentes et les jeunes femmes, tandis qu'il baisse chez les hommes jeunes. En 2022, le nombre de passages aux urgences pour geste suicidaire a augmenté de 64% chez les 11-17 ans et de 19% chez les 18-24 ans, par rapport à la moyenne des années 2018 et 2019. De plus, le nombre de passages aux urgences pour idées suicidaires a explosé, avec une augmentation de 185% chez les 11-17 ans et 193% dans le groupe 18-24 ans, par rapport à la moyenne des années 2018 et 2019. L'autopsie psychologique des personnes décédées par suicide révèle fréquemment des troubles psychiatriques et notamment des troubles anxieux et dépressifs, dont la prévalence s'est fortement accrue ces dernières années. La pandémie de Covid-19 a exacerbé ces troubles, ce qui a conduit certains spécialistes à parler de « pandémie psychiatrique ».

Face aux rapports alarmants le gouvernement a mis en place un plan d'action pour la psychiatrie, incluant une augmentation des financements et a désigné la santé mentale comme grande cause nationale pour 2025.

Si ces décisions montrent une volonté d'agir, l'essentiel est de déterminer qu'elles sont interventions les plus efficaces et quelles sont celles qui sont déployables à grande échelle afin de diminuer la prévalence élevée des pathologies psychiatriques. Il est primordial de déterminer quelles interventions permettent de prévenir l'apparition des pathologies psychiatriques

Ces pathologies ne font pas exception au processus de chronicisation et sont fréquemment associés aux pathologies chroniques. L'activité physique est reconnue comme une intervention efficace pour traiter et prévenir ces pathologies chroniques.

L'année 2024 a été marquée par les Jeux Olympiques en France et d'après les mots du baron Pierre de Coubertin :

« Le sport va chercher la peur pour la dominer, la fatigue pour en triompher, la difficulté pour la vaincre. »

Il est raisonnable de se demander quel est l'intérêt de l'activité dans la prise en charge des troubles anxieux et dépressifs chez les individus jeunes.

Dans la première partie de ce travail, une synthèse des connaissances actuelles sur les troubles dépressifs et anxieux est présentée, ainsi que les différentes stratégies de prise en charge actuelles.

La seconde partie présente les effets de l'activité physique et particulièrement ceux susceptibles d'influencer la santé mentale. Dans cette partie, un état des lieux de la pratique sportive dans la société française et du mouvement sport-santé est dressé. Puis une synthèse des recommandations sur la pratique sportive est présentée.

La troisième partie est une synthèse des résultats de plusieurs études ayant étudié l'efficacité et les modalités des interventions sportives, dans le but de traiter le trouble dépressif caractérisé et les troubles anxieux. Une synthèse comparant l'exercice physique, aux traitements pharmacologiques et à la psychothérapie dans le traitement de ces troubles, est aussi présenté.

PREMIERE PARTIE : TROUBLES ANXIEUX ET DE L'HUMEUR

1. Physiologie des émotions

1. Définition des concepts relatifs à l'émotion et à l'humeur (1)

Les émotions sont omniprésentes dans le quotidien d'un individu. Elles sont spontanées, complexes, parfois incontrôlables. Tantôt fascinantes ou tantôt effrayantes, elles s'expriment sous différentes formes, différentes intensités.

Elles sont à l'origine de sentiments variables en fonction d'un individu, de sa culture et de son histoire. Le fonctionnement des émotions fait l'objet de nombreuses théories mais reste globalement méconnus.

Plusieurs courants s'opposent. Parmi eux, le courant psychoévolutionniste affirme que la joie, la colère, la tristesse, la surprise et le dégoût sont des émotions innées et universelles. A l'opposé l'autre grand courant, appelé cognitiviste, affirme que les émotions sont construites en fonction des expériences de l'individu.

La méconnaissance des émotions se reflète par la confusion dans le langage courant des différents concepts liés aux émotions. Ces concepts antiques prennent leur naissance de la théorie des humeurs d'Hippocrate, et bien que devenus archaïques grâce aux avancées de la science, ils continuent d'être utilisés.

Par exemple, le sentiment correspond uniquement à la partie perçue de l'émotion. Une émotion implique aussi des changements physiologiques et psychologiques inconscients.

L'émotion est aussi à différencier de l'affect. L'émotion est d'intensité forte et provoque des répercussions conséquentes sur le fonctionnement de l'individu. L'affect au contraire de l'émotion est de faible intensité et n'a pas d'impact sur le fonctionnement de l'individu.

La valence d'une émotion correspond au ressenti agréable ou désagréable associé à l'émotion. Le tempérament, correspond à un trait de caractère d'un individu.

Plusieurs définitions de l'émotion existent en fonction du domaine d'étude du fait de leur complexité. Kleinginna pour ses travaux de recherche, analyse 92 définitions et en 1981, donne une définition les résumant (2). Dans cette thèse, nous utiliserons cette définition :

« Les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisés par des systèmes neuronaux ou endocriniens, qui peuvent induire :

(a) des expériences telles que les sentiments d'éveil, de plaisir ou de déplaisir

(b) générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif, des évaluations, des étiquetages émotionnellement pertinents ;

(c) activer des ajustements physiologiques généralisés aux conditions d'excitation ;

et (d) conduire à un comportement qui est souvent, mais pas toujours, expressif, axé sur un objectif et adaptatif.»

Selon une approche clinique, il est possible de décomposer les émotions en quatre composantes : physiologique, expressive, comportementale et sentimentale.

L'émotion commence par la détection de stimuli à connotation émotionnelle. Il s'en suit en fonction de l'urgence de la situation, une réponse conditionnée puis une réponse adaptée issue d'un traitement cognitif.

La composante physiologique correspond à une multitude de changements ayant pour but d'aider l'individu à adapter au mieux sa physiologie face à la situation qu'il rencontre. Elle implique l'activation de systèmes effecteurs tels que le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La composante comportementale regroupe l'ensemble des postures et des actions adoptées qui visent soit, à faire perdurer la situation car elle est perçue comme positive, soit au contraire, arrêter cette situation, en s'y soustrayant, en se soumettant, ou en combattant.

La composante expressive comprend des expressions faciales et des vocalisations. Ces expressions ont pour objectif de communiquer son état émotionnel aux êtres vivants à proximité. Si certaines expressions sont communes au sein d'une espèce, la culture de l'individu peut modifier cette expression surtout si l'émotion est liée à des stimuli sociaux.

La composante sentimentale correspond au ressenti conscient de l'individu qui résulte de l'interaction entre les composantes physiologiques, comportementales et expressives. Ceci constitue le socle de l'empathie.

Comprendre les émotions est essentielle pour appréhender la notion d'humeur car ces deux notions sont liées. Toutefois, l'humeur se distingue de l'émotion sur plusieurs aspects (tableau I).

D'après le Larousse, « une humeur est une émotion globale qui dure dans le temps. Une émotion dure quelques heures alors qu'une humeur dure quelques jours ».

La relation entre émotion et humeur est comparable à la relation entre le climat et la météo.

Dans cette comparaison, la météo correspond au temps sur une courte durée, tandis que le climat correspond au temps sur une très longue durée. Un changement de météo influence le climat et un changement de climat influence la météo, de même que les émotions influencent l'humeur et l'humeur influence les émotions.

Tableau I : Résumé des propriétés divergentes entre une émotion et une humeur(1).

Propriétés	Emotions	Humeur
Vitesse de déclenchement	Rapide	Lente
Fréquence d'apparition	Faible	Elevée
La durée	Secondes/minutes	Heures/jours
Intensité subjective	Forte	Faible
Identification des éléments déclencheurs	Facile	Difficile
Effets sur l'attention	Fort	Faible
Composante physiologique et comportementale	Présente	Absente
Propriétés	Permettent l'action	Modifie les processus cognitifs
Intentionnalité	Lié à un objet	Non lié à un objet

2. Rappels de neurobiologie des émotions

1. Aspect historique

Les plus grands sages de l'Antiquité, comme Platon, Socrate, Démocrite ou, Hippocrate ont conclu qu'un lien existe entre l'esprit, les émotions et le cerveau.

Ce lien est réétudié au XIXe siècle, grâce à des découvertes issues de cas cliniques et d'expériences animales. Paul Broca théorise le grand lobe limbique.

D'après lui, l'hippocampe, le cortex cingulaire et le bulbe olfactif constituent un ensemble responsable des comportements primitifs et animaux.

En 1937, Papez théorise le circuit de Papez. Il introduit l'idée qu'un circuit, centré sur l'hippocampe, traite les émotions en interagissant avec le thalamus, l'hypothalamus et le cortex cingulaire.

Ces théories serviront des années plus tard à McLean pour développer sa propre théorie, la théorie du cerveau triunique. Cette théorie avance que le cerveau se composerait de trois structures apparus à des temps différents au cours de l'évolution.

- Le cerveau limbique, ou palléomamalien, gère les émotions et les comportements basiques. Il inclue les zones identifiées par Papez et d'autres, comme l'amygdale.
- Le cerveau reptilien gère les automatismes et les fonctions viscérales,
- Le cerveau néomamalien contient le cortex cérébral, il gère les fonctions mentales supérieures et la prise de décision. Ces zones sont fortement impliquées dans la gestion des émotions (3).

2. Théorie neurobiologique actuelle

Avec l'apparition des techniques de neuro-imagerie et en particulier de l'imagerie à résonance magnétique (IRM), la connaissance des réseaux cérébraux impliqués dans les différentes fonctions du cerveau a progressé.

Aujourd'hui selon les classifications le nombre de réseau varie, mais sept réseaux sont considérés comme particulièrement importants. Chaque réseau cérébral est orienté vers une des tâches spécifiques comme l'attention, la cognition, la réflexion ou l'orientation des facultés cérébrales. Pour la réalisation de ces tâches, le recrutement d'une multitude de circuits neuronaux est nécessaire.

Plusieurs réseaux sont dédiés aux fonctions sensibles. La perception d'informations externes est assurée par le réseau visuel à l'aide des aires visuelles et le réseau sensori-moteur, qui grâce aux aires motrices et somatosensorielles, oriente les organes sensitifs vers un objet extérieur.

Les réseaux de l'attention ventral et dorsal ont la tâche d'interpréter les stimuli et de détecter les menaces nécessitant un traitement cognitif approfondi. Ce réseau fait intervenir le cortex pré-frontal et plusieurs zones du cortex temporal dont l'insula et l'amygdale.

Le réseau de saillance est activé par les stimuli détectés par les réseaux d'attention. Il détermine ensuite l'allocation des capacités cérébrales, en activant le *Central Executive Network* (CEN) ou *Default Mode Network* (DMN). Les structures participant au réseau de saillance sont les cortex cingulaires antérieur et dorsal, l'insula, le cortex préfrontal (PFC, pour *prefrontal cortex* en anglais) et le thalamus.

Le CEN est le réseau responsable des fonctions cognitives et exécutives. Ce réseau prend la décision de la conduite à tenir face à un stimulus externe inconnu. Les structures participant au CEN sont PFC dorsolatéral (DLPFC), certaines parties du cortex cingulaire et d'autres zones comme le lobule pariétal inférieur et le précuneus.

Le DMN est le réseau responsable de la réflexion interne. Les structures participant au DMN sont le cortex cingulaire, le PFC, l'hippocampe et certaines zones temporales.

Le réseau limbique est le réseau chargé du traitement des émotions et de la mémorisation des normes sociales. Les structures qui participent à ce réseau sont les structures limbiques (amygdale, thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe, aire tegmentale ventrale, aires olfactives) et les structures préfrontal (PFC, cortex cingulaire antérieur) (4,5).

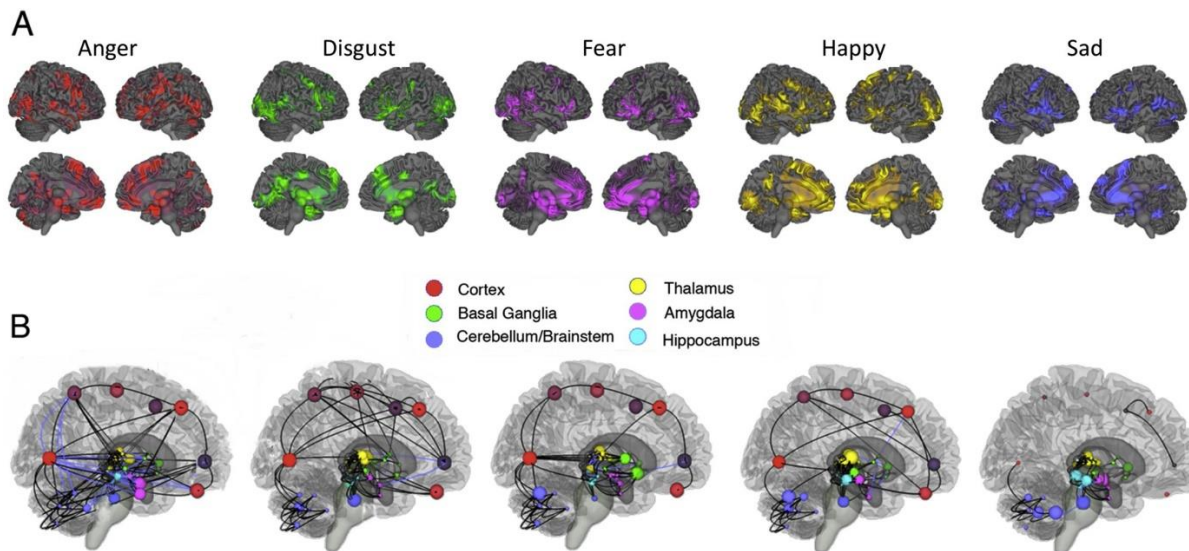


Figure 1: Neurocircuits des émotions de bases (6).

Les émotions ne font pas appel uniquement au réseau limbique. Chaque émotion fait appel à un ou plusieurs des sept réseaux cérébraux (figure 1).

Malgré le nombre quasi illimité de combinaisons, les circuits et les structures activés lorsqu'une émotion est ressentie sont souvent similaires. Les émotions sollicitent fréquemment les structures corticales (le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, le cortex insulaire), et des structures sous-corticales (amygdales, thalamus, hippocampe, ganglions de la base, hypothalamus) (figure 1) (6).

a. Les structures corticales

- Le cortex préfrontal (7)

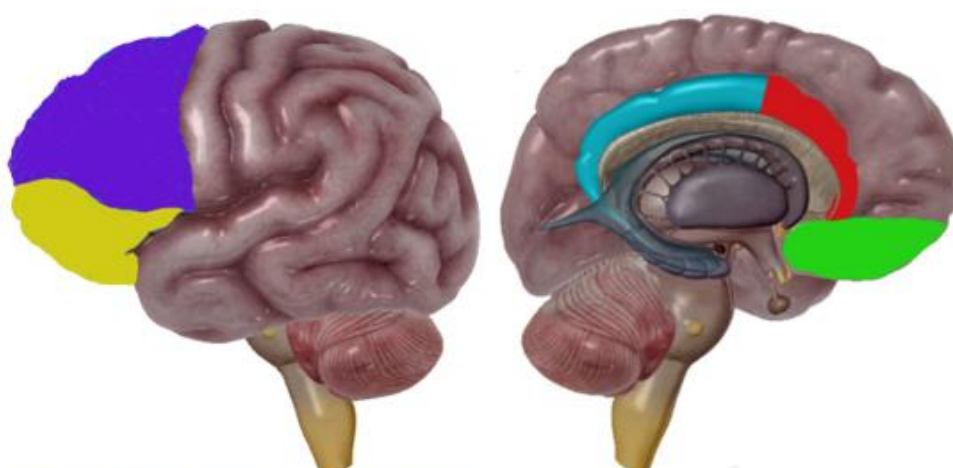


Figure 2: A gauche représentation latérale sagittale du cerveau ; A droite coupe frontale du cerveau en 3D.

En violet : cortex préfrontal dorsolatéral ; en jaune : cortex préfrontal orbitofrontal.; en bleu : cortex cingulaire postérieur ; en rouge : cortex cingulaire antérieur ; en vert : cortex préfrontal ventro-médial.(8)

Le PFC est la région du cortex la plus antérieure de l'encéphale, c'est-à-dire juste derrière le front. Anatomiquement, cette région est divisée en quatre zones : dorso-latérale (figure 2, zone violette), orbito-frontale (figure 2, zone jaune), ventro-médiale (figure 2, zone verte) et le cortex cingulaire antérieur (figure 2, zone rouge). Le cortex pré-frontal est la région régulatrice majeure du comportement. Il inhibe les comportements primaires, puis ordonne les comportements élaborés et complexes. Leur élaboration fait appel aux capacités de réflexion et de planification de l'individu.

Les fonctions de cette région étant complexe, son organisation fonctionnelle est aussi complexe mais reste encore mal connu.

A ce jour, l'état des connaissances permet d'affirmer que ces processus exécutifs et cognitifs s'effectuent grâce à des boucles entre les zones du PFC. De plus, certaines boucles incluraient aussi des zones sous corticales en lien avec la motivation. Chaque zone du PFC aurait une tâche propre qui compléterait celle de la zone précédente et préparerait celle de la suivante (Figure 2) :

- Le cortex préfrontal dorso-latéral reçoit l'intégralité des informations relatives à la situation qu'elles soient intéroceptives, extéroceptives, émotionnelles ou biologiques. Ensuite, il sélectionne les informations pertinentes et les garde dans la mémoire à court terme.
 - Le cortex orbito-frontal, inhibe les comportements jugés inappropriés au profit du comportement le plus adapté ou le plus satisfaisant.
 - Le cortex ventro-médian évalue la faisabilité et l'impact de ce comportement. Le choix se portera sur le comportement jugé comme le plus avantageux à l'instant T pour l'individu en fonction de la situation, de ses motivations et de ses envies.
 - Le cortex cingulaire antérieur (CCA) contrôle la réalisation des tâches. Son rôle est de détecter les erreurs entre le résultat réel et le résultat attendu que ce soit en termes d'exécution, de planification et de récompense, dans le but d'éviter, que l'erreur ne se reproduise de nouveau. Cette zone est étroitement connectée au circuit de la récompense et de la mémoire.
- Le cortex insulaire

L'insula, ou au sens littéral, « *ilot de cortex* » correspond à une invagination du cortex cérébral dans la scissure latérale qui sépare le lobe temporal et pariétal. L'insula est une structure connectée aussi bien aux zones sensibles, comme le cortex pariétal qu'aux zones limbiques et cognitives supérieures, comme le cortex préfrontal. De ce fait, sa fonction reste encore peu connue.

Cependant, elle a été identifiée comme une zone clé dans les processus d'intéroception et de conscience de soi. L'insula fait partie du réseau de la tristesse, de la peur et du dégoût. Par ailleurs, elle joue un rôle dans la vigilance et participe également au réseau de saillance. Elle jouerait le rôle de carrefour entre plusieurs grands réseaux du cerveau tel que le DMN et le CEN (9,10).

b. Les structures sous corticales

- L'hippocampe

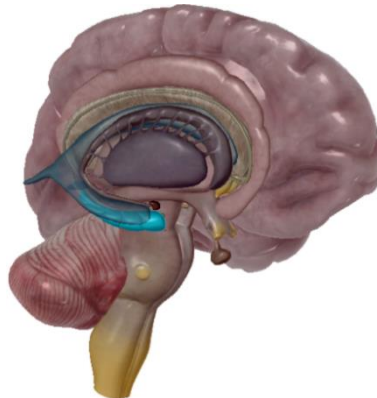


Figure 3: Coupe frontale du cerveau en 3D avec l'hippocampe en surbrillance bleu (8).

Dans le langage courant, le nom « *hippocampe* » désigne la formation hippocampique. C'est une structure en forme d'hippocampe, située dans le lobe temporal médial et comprenant plusieurs structures : le gyrus denté, l'hippocampe proprement dit « *corne d'Ammon* » et le subiculum. Cette structure joue un rôle crucial dans les processus de mémorisation à court et moyen terme.

L'hippocampe reçoit des afférences de tout le cerveau par l'intermédiaire d'une zone qui lui sert d'interface, le cortex entorhinal, particulièrement connecté au cortex sensoriel.

Cependant, l'hippocampe dispose aussi de connexions directes et bidirectionnelles avec des structures limbiques comme l'amygdale et les ganglions de la base (striatum).

L'hippocampe se projette dans tout le cerveau et jusqu'au cortex pré-frontal via le fornix. Il est ainsi capable de mémoriser les représentations et la valence émotionnelle lié à un événement, ainsi que de partager ces informations avec les autres zones du cerveau, lorsque qu'un événement similaire se représente. Cette zone a une fonction cruciale dans l'apprentissage et l'adaptation des comportements au fil du temps. Toutefois, l'hippocampe est particulièrement vulnérable aux lésions (Figure 3) (11).

- L'amygdale

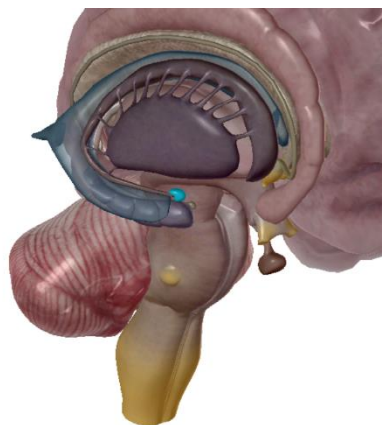


Figure 4: Coupe frontale du cerveau en 3D. L'amygdale est représentée en surbrillance bleu clair (8).

Les amygdales ont le rôle principal de relayer les informations émotionnelles et de danger vers le cortex préfrontal et l'hippocampe. Elles sont situées dans les lobes temporaux et sont divisées fonctionnellement en trois lobes : basolatéral, corticomédiale et central.

L'amygdale basolatérale attribue une valence émotionnelle aux stimuli en recevant des afférences sensorielles et limbiques. Elle se projette vers diverses zones limbiques et corticales.

L'amygdale corticomédiale reçoit des afférences sensorielles et limbiques. Elle se projette vers plusieurs structures, dont les ganglions de la base et en particulier le striatum et les noyaux accumbens.

L'amygdale centrale reçoit des afférences des autres lobes amygdaliens et coordonne les réponses viscérales et comportementales. Elle se projette vers les structures impliquées dans la motricité et la régulation émotionnelle. C'est cette zone du cerveau qui déclenche des réactions viscérales instantanées face aux dangers, telles que la peur ou le dégoût, par l'intermédiaire des structures effectrices, comme l'hypothalamus et la substance grise périaqueducale. Elle réalise tout cela sans contrôle cognitif initial (Figure 4) (11,12).

- Les ganglions de la base ou Noyaux Gris Centraux (NGC)

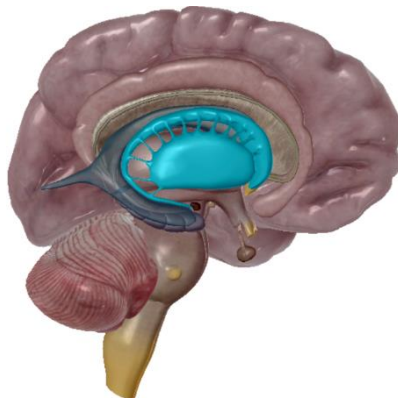


Figure 5: Coupe frontale du cerveau en 3D avec les ganglions de la base en surbrillance bleu clair (8).

Les ganglions de la base sont nommés noyaux gris centraux. Cette structure est caractérisée par des regroupements de noyaux de matière grise situés au centre du cerveau, de part et d'autre du 3^{ème} ventricule.

Ces structures étroitement connectées entre elles, sont essentielles à la motricité et à la programmation des mouvements les plus complexes.

Parmi ces noyaux, il y a le striatum. Il est lui-même divisé en striatum dorsal et ventral. Ce dernier contient, les noyaux accumbens qui sont connectés à d'autres structures limbiques comme l'hippocampe, l'amygdale et surtout le cortex préfrontal. Ils sont identifiés pour être une étape majeure de la voie dopaminergique mésolimbique, impliqué dans les processus de récompense et de motivation (Figure 5) (11) .

- Thalamus

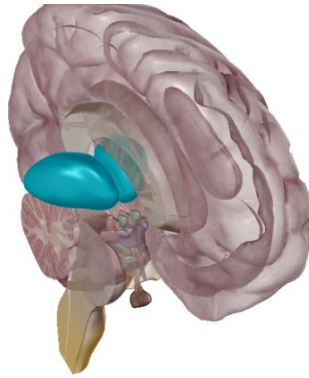


Figure 6: Vu en $\frac{3}{4}$ d'une coupe médiale du cerveau avec le thalamus en surbrillance de couleur bleu (8).

Le thalamus est divisé en plusieurs noyaux, classifiés selon leur position par rapport à la lame de substance blanche qui le traverse médialement. Les connexions de chaque noyau lui sont spécifiques. Elles s'effectuent principalement avec les zones corticales, mais certains noyaux sont aussi reliés à des structures sous corticales comme l'amygdale.

Le thalamus agit comme un relais central pour les informations sensibles et émotionnelles. Il reçoit directement les informations sensibles, puis il effectue un tri, et transmet les informations pertinentes aux zones cérébrales concernées. Seules les informations olfactives ne passent pas le thalamus et sont directement traitées par des zones cérébrales spécifiques (Figure 6) (13).

- L'hypothalamus

L'hypothalamus est un groupement de noyaux au centre du cerveau. Il possède donc plusieurs fonctions, dont la principale est de maintenir l'homéostasie en régulant de nombreux paramètres biologiques. L'hypothalamus agit comme l'effecteur principal de la composante physiologique des émotions. Plusieurs voies effectrices existent : la voie nerveuse et voie neuro-hormonale.

Par la voie nerveuse, l'hypothalamus a la possibilité d'agir directement sur les centres de contrôle régulant les paramètres vitaux comme la respiration, la pression artérielle ou l'activité cardiaque. L'hypothalamus est une structure régulatrice du système nerveux autonome (SNA) car il innerve directement les neurones préganglionnaires sympathiques. Ainsi, l'hypothalamus a la possibilité de moduler en quelques secondes l'activité de tout l'organisme : le muscle cardiaque, les muscles lisses, les glandes sécrétoires, les cellules métaboliques et les cellules du système immunitaire...

Par voie hormonale, l'hypothalamus peut modifier sur une plus longue durée le fonctionnement de l'organisme. Pour ce faire, il relargue dans la circulation sanguine des libérines c'est-à-dire des hormones dont la fonction est d'induire la sécrétion d'hormones par l'hypophyse. A leur tour, ces hormones induisent la sécrétion par des glandes sécrétrices et endocrines par la libération d'hormones. Par exemple, l'hypothalamus sécrète de la CRH (*corticotropin-releasing-hormone*) puis l'hypophyse sécrète l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui induit la sécrétion par les glandes surrénales du cortisol et de l'aldostérone (Figure 7) (12,13).

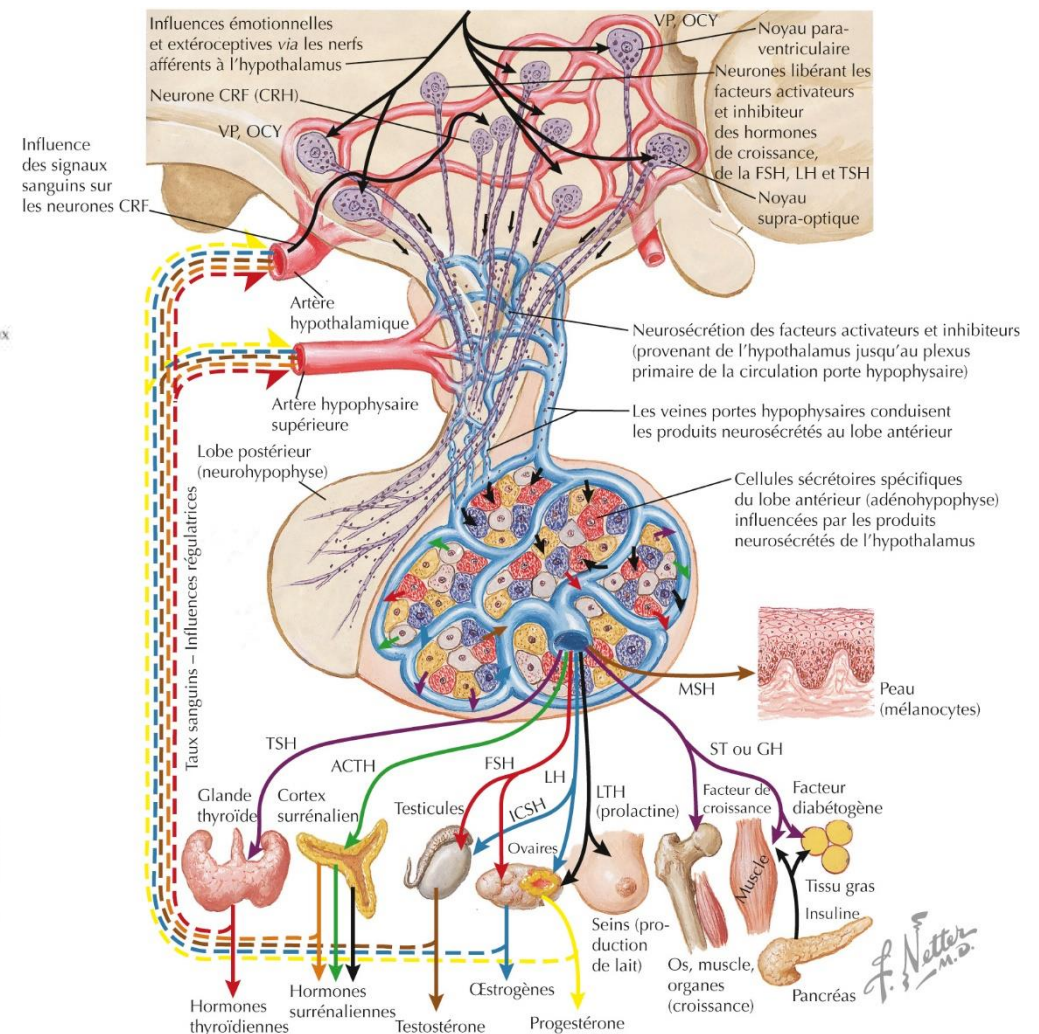
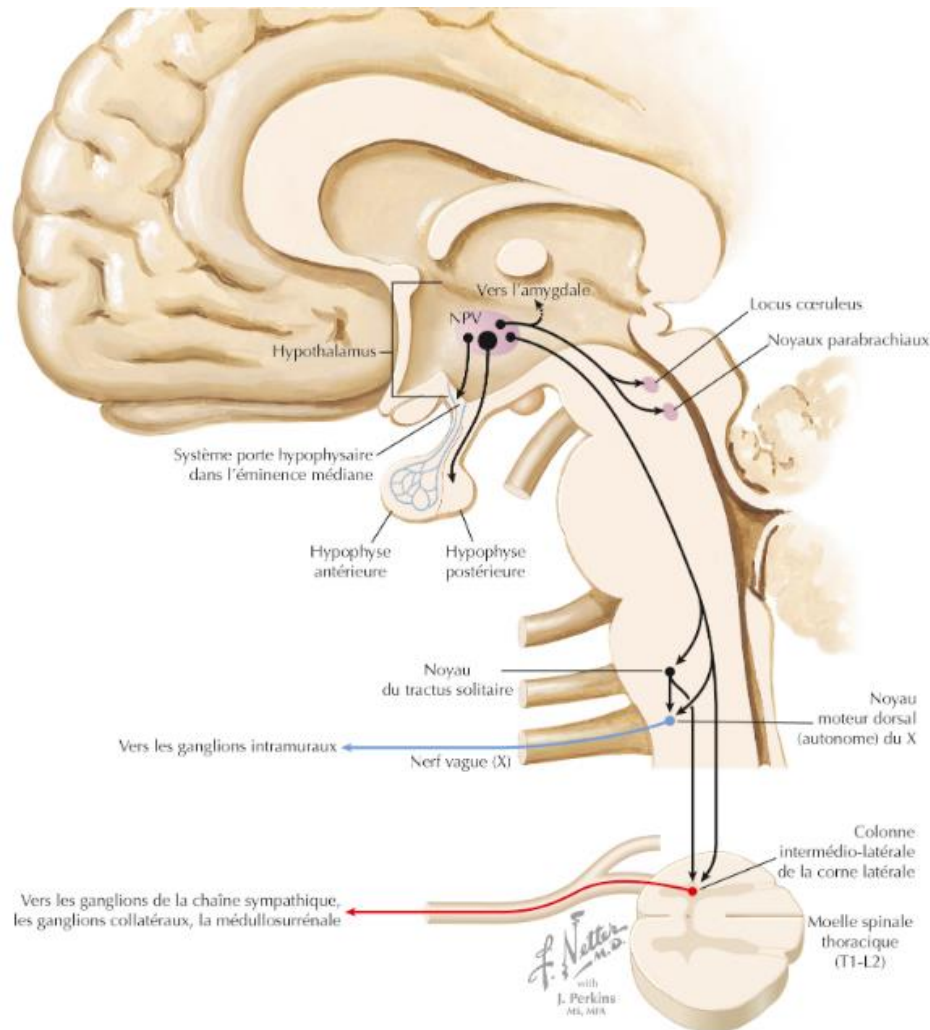


Figure 7: Illustrations représentant les voies effectrices de l'hypothalamus. A gauche, la voie effectrice nerveuse et à droite la voie neuro-hormonale (13).

2. Trouble dépressif caractérisé (TDC)

1. Epidémiologie

Sur l'année 2019, l'OMS estime que 280 millions d'individus dans le monde ont souffert de TDC, soit 3.8% de la population mondiale. Ce trouble touche principalement les adolescents avec une prévalence de 14%, alors que la prévalence chez les adultes s'élève à 5% et s'élève jusqu'à 5.7% chez plus de 60 ans (14).

Depuis la pandémie du COVID-19, la situation a empiré. Malgré une chute au début du premier confinement, les indicateurs ont ensuite fluctué, en particulier chez les jeunes. Chez les 18-24 ans, la prévalence a même dépassé par moment les 20% avec un pic à 23% en novembre 2021 (15).

Le TDC est retrouvé chez 6% des femmes contre 4% chez les hommes. Toutefois, des études décrivent une fréquence deux fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes, car le trouble toucherait 10% des femmes enceintes ou en post-partum (14).

Cette situation épidémiologique est particulièrement inquiétante car au-delà de la prévalence élevée, le TDC est une des principales causes d'invalidité et cela dès le début de l'âge adulte. En 2019, la dépression est devenue la deuxième cause d'invalidité toute cause confondue, en termes de nombre d'années de vie perdues sans handicap chez les 18-24 ans. Elle est la troisième cause d'invalidité chez les 24-49 ans (16). Pourtant, l'impact du TDC est toujours sous-évalué car les indicateurs utilisés ne considèrent pas le TDC comme une cause de mortalité alors que celui-ci est incriminé dans 5 à 20 % des suicides (17).

Malheureusement en l'état actuel, et en considérant la qualité de la prise en charge, il est peu probable que la situation épidémiologique s'améliore. L'OMS estime que dans les pays à revenu intermédiaire, 75% des patients atteints de troubles dépressifs et anxieux ne sont pas traités. De plus, dans les pays riches comme la France, 35% des patients rechutent après rémission et 15% développent un TDC chronique (14,18).

De surcroît, le TDC est associé à un risque plus élevé de maladies chroniques : cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, inflammatoires et de cancer. Ce constat est sûrement sous-estimé du fait des difficultés inhérentes au diagnostic du TDC, de l'accès au soin limité dans de nombreux pays, mais aussi à cause de la perception négative du trouble dans de nombreuses cultures (14).

2. Etiologie

L'origine du TDC est difficile à établir car il est le plus souvent la conséquence de la rencontre de facteurs biologiques, comportementaux et environnementaux.

Les recherches portant sur les facteurs de risque continuent même s'il est établi, que l'exposition à un stress intense et/ou répété, qu'il soit psychique ou physique constitue un facteur de risque majeur et/ou un facteur déclencheur.

Même si la dépression n'est pas considérée comme une maladie héréditaire, le risque de développer une dépression est deux fois plus élevé chez les individus ayant un parent dépressif.

L'étude du génome des patients dépressifs montrent que certains allèles sont plus fréquemment retrouvés. Une centaine de gènes seraient impliqués dans la dépression mais l'impact de chaque gène n'est pas clairement élucidé à ce jour. Parmi les allèles incriminés, on trouve l'allèle du gène SLC6A4 codant pour le transporteur responsable de la recapture de la sérotonine (SERT) ou encore, l'allèle Val66M codant pour le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), un facteur de transcription responsable de la plasticité cérébrale. Toutefois, si posséder un ou plusieurs de ces allèles dans son patrimoine génétique augmente le risque de développer une dépression cela ne constitue qu'une prédisposition (19,20) .

En cherchant à expliquer pourquoi certains patients possédant ces allèles à risque, ne déclenchent pas de dépression, les recherches se sont étendues à l'épigénétique. Ainsi, des études ont confirmé que l'exposition à un stress modifie l'expression des gènes sans modifier le patrimoine génétique. Plusieurs études ont montré, que l'exposition au stress lors de l'enfance et même au stade de fœtus, induit des modifications épigénétiques à l'origine de troubles du développement cérébral favorisant l'apparition de troubles psychiatriques à l'âge adulte. Les antécédents de traumatismes psychiques et les antécédents de troubles psychiatriques constituent donc autant un facteur de risque biologique que psychologique (21).

D'autres facteurs en plus de la génétique interviennent, interviennent comme les pathologies associées, le sexe et l'âge. Les raisons expliquant ce surrisque lié à ces critères sont diverses et sont rarement exclusivement biologiques.

Le mode de vie est un déterminant majeur de la santé mentale. Il est maintenant établi qu'une mauvaise hygiène de vie accentue le risque de déclencher un épisode dépressif. En effet, les facteurs de risque identifiés sont les mêmes que ceux qui favorisent le développement des maladies chroniques : un régime alimentaire inadapté, la sédentarité et les conduites addictives, qu'elles soient liées à la prise de substances ou non (22,23).

Ces conduites addictives favorisent l'apparition de TDC et peuvent aggraver ces troubles. Ainsi, dans l'addiction aux écrans, la durée passée devant un écran aggrave le risque de dépression, ajouté au fait qu'il s'agit d'un temps d'inactivité physique. Concernant les substances susceptibles d'engendrer une dépression comme les substances addictives par exemple, le cannabis et l'alcool, sont les plus connus. Certains médicaments peuvent aussi induire une dépression, c'est le cas des corticoïdes, la méfloquine, les anticholinestérasiques, certains antipsychotiques et antiépileptiques (24).

Des facteurs socio-culturels favorisent aussi le risque de dépression. En effet, quand on compare la prévalence dans les différentes régions du monde, il ressort que cette prévalence est plus élevée dans les pays anglo-saxons.

Le niveau d'éducation, la situation professionnelle et le niveau de richesse conditionnent aussi le niveau de risque. Ainsi, plus les revenus d'un individu sont faibles, plus le risque augmente. C'est pourquoi les étudiants et les chômeurs sont les situations professionnelles associées au risque le plus élevé de dépression. Concernant le niveau d'étude, le niveau bac est associé au risque de dépression le plus élevé (15,16).

Le TDC est une maladie multifactorielle résultant d'une combinaison de plusieurs facteurs : individuelles, interindividuelles, sociaux-culturelles, héréditaires ou acquis. Ils sont plus ou moins identifiables selon les situations.

3. Signes cliniques et diagnostic (18)

Le trouble dépressif caractérisé est souvent résumé en un terme « *l'anhédonie* », signifiant l'absence d'envie en grec ancien. Dans le cas du trouble dépressif caractérisé, l'anhédonie est un état quasi-permanent indépendant du temps et des événements. Le diagnostic comprend plusieurs critères bien établis, pourtant ce qui permet d'affirmer un diagnostic, c'est la rupture par rapport à un état précédent et la persistance des symptômes au-delà de deux semaines.

Le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 5th édition*) décrit le diagnostic selon plusieurs axes. Le premier axe concerne la nature des symptômes. Il est décrit neuf symptômes : cinq de ces symptômes doivent être retrouvés. Cependant deux de ces symptômes, l'humeur triste et l'anhédonie sont très évocateur du trouble. Il est donc nécessaire que l'un de ces deux symptômes soit présent chez le patient pour confirmer le diagnostic (25).

Les symptômes décrits par le DSM-5 sont :

- Une **humeur dépressive** qui correspond à l'expression quotidienne d'une tristesse ou un vide ressenti comme du désespoir par le patient. Ce désespoir peut se caractériser quotidiennement par des pleurs. Chez l'adolescent, elle peut se manifester par de l'irritabilité.
- Une **anhédonie quotidienne** qui signifie une diminution du plaisir pour les activités habituelles et du plaisir globale.
- Une **apathie** se manifestant par une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes.
- Une **variation du poids** d'au moins 5%, non imputable à des mesures diététiques et plus ou moins associée à une variation de l'appétit.
- Des **troubles du sommeil (hypersomnie ou insomnie)**
- Une **agitation** ou un **ralentissement psychomoteur**
- Une **fatigue omniprésente**
- Une **culpabilité**, une **dévalorisation démesurée, irrationnelle et omniprésente**.
- Une **diminution de la capacité à se concentrer ou à penser**
- Des **idées noires**, faisant référence à des **scénarios récurrents de mort** de l'individu, le plus souvent par **suicide**. Il est impératif de questionner l'individu sur ses idées suicidaires afin de déterminer s'il s'agit d'une idée ou d'un projet réfléchi et planifié.

Pour être correctement étiqueté de TDC, ces symptômes doivent constituer une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines ; et ils ne doivent pas être attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre pathologie médicale.

Le deuxième axe du diagnostic consiste à déterminer la sévérité du trouble dépressif caractérisé. Le grade de sévérité dépend du retentissement du trouble sur la vie sociale et professionnelle, mais aussi du nombre et de l'intensité des symptômes retrouvés chez le patient.

Le DSM-5 reconnaît trois stades :

- **Léger** : qui caractérise un état avec des symptômes peu bruyants, peu nombreux et un retentissement mineur sur la vie du patient.
- **Moyen** : cet état est marqué par des symptômes présents en nombre et un retentissement marqué sur la vie du patient. Le patient éprouve des difficultés à remplir son rôle social et professionnel mais il n'est pas dans l'incapacité totale.
- **Sévère** : on retrouve presque tous les symptômes avec une intensité élevée. L'impact sur la vie du patient est majeur, il est dans l'incapacité de remplir ses missions professionnelles. On assiste à une tendance à l'auto-exclusion du patient des groupes sociaux qu'il fréquentait (25).

En pratique, les symptômes décrits par le DSM-5 ne sont pas toujours évidents à déceler, car les symptômes sont propres à chaque individu. Plusieurs facteurs semblent déterminer le type de symptômes exprimées. On estime aujourd'hui qu'il existerait 227 combinaisons de symptômes dont certaines sont plus fréquentes que d'autres.

Ces combinaisons de symptômes plus fréquentes sont décrites par le DSM-5 sous forme cliniques. Elles sont fréquemment utilisées pour affirmer un diagnostic, car elles sont plus faciles à reconnaître que des symptômes précis dans un ensemble de symptômes.

Le DSM-5 recense neuf formes cliniques spécifiques :

- La **forme mélancolique** est marquée par une anhédonie s'exprimant comme une anesthésie affective et une humeur dépressive très marquée, décrite comme du désespoir. La souffrance psychologique est majeure et la culpabilité est démesurée. Les symptômes sont exacerbés fréquemment le matin. On retrouve souvent une agitation ou un ralentissement psychomoteur, ainsi qu'une variation du poids liée à une modification de l'appétit. La forme mélancolique est un TDC d'intensité sévère et le risque suicidaire est élevé.
- Les **formes psychotiques**, en plus des symptômes de dépression sont marquées par des délires ou hallucinations. Le DSM-5 définit une idée délirante comme « *une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire* ». Certains thèmes reviennent fréquemment comme la maladie, la mort, l'incapacité, la dignité et la ruine.

- La **forme mixte**, cette forme associe les symptômes habituels de la dépression et au moins trois symptômes maniaques ou hypomaniaques. Cette forme ne fait pas consensus certains spécialistes préfèrent parler de « dépression agitée », et cite comme symptômes principaux : l'agitation de l'humeur et l'irritabilité. Ils soulignent que les idées suicidaires sont omniprésentes et le risque de passage à l'acte est élevée.
- La **forme atypique** est la tristesse persistante qui laisse place à des réactions émotionnelles intenses. Il a été décrit une tendance à l'hypersomnie, une augmentation de l'appétit et une sensibilité accrue concernant les interactions avec d'autres individus.
- La **forme anxieuse** associe les symptômes de la dépression et des signes d'anxiété très marqués qui se caractérisent par une peur globale et omniprésente de la survenue d'événements graves. Il a été décrit une agitation associée à un énervement voire un inconfort provoqué par une inquiétude persistante et donc des troubles de la concentration. L'agitation liée à l'anxiété favorise le passage à l'acte suicidaire.
- D'autres formes existent comme la **forme catatonique**, la **forme péri-partum** ou la **forme saisonnières** (25)

4. Physiopathologie

La forte hétérogénéité clinique du TDC, se traduit en termes de physiopathologie par l'identification d'une multitude de mécanisme. Seulement, leur impact semble varié d'une forme de TDC à l'autre, d'un individu à l'autre, voire d'un stade de gravité à l'autre. Cette méconnaissance est accentuée par l'utilisation d'outils d'évaluation différents entre les études ce qui nuit à leur comparabilité.

A ce jour, il est tout de même établi, que le TDC est le résultat d'un déséquilibre entre le contrôle cognitif cortical des émotions et les structures limbiques primaires. Ces dernières prennent le dessus sur les structures corticales et sont à l'origine, des réponses viscérales et motrices.

Initialement, avec la découverte fortuite des antidépresseurs et de leur mécanisme d'action, les scientifiques réduisent la physiopathologie du TDC à un dysfonctionnement des neurotransmissions monoaminergiques, et en particulier des voies sérotoninergiques.

Aujourd'hui il fait consensus, que la théorie monoaminergique ne serait que la partie émergée de la physiopathologie. Elle n'est maintenant plus qu'un mécanisme dans une théorie bien plus vaste, qui est la théorie unifiée de la dépression. Cette théorie postule que la physiopathologie du TDC est le résultat de plusieurs mécanismes physiopathologies interdépendants. D'après cette théorie, le TDC est le résultat de la conjonction des mécanismes suivants (Figure 8) (26):

- Une altération de la connexion entre le cortex préfrontal et le système limbique
- Une altération des neurotransmissions
- Une altération du processus de neuroplasticité cérébrale
- Un dysfonctionnement hormonal et en particulier une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- Une inflammation cérébrale

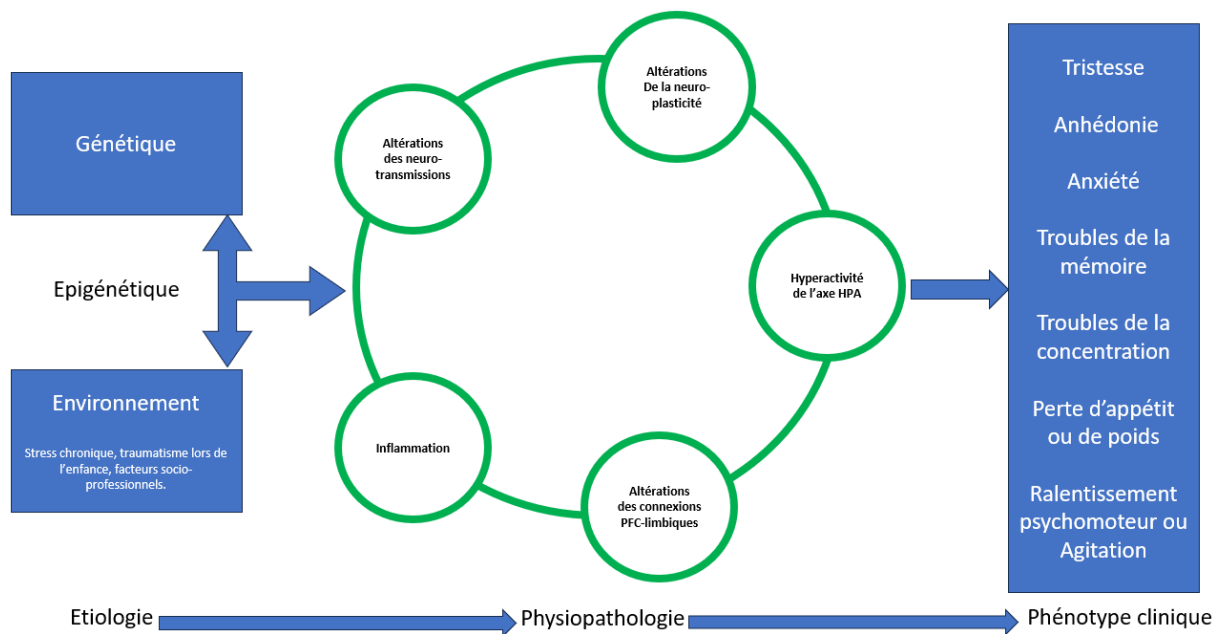


Figure 8: Schémas résumant la théorie unifiée de la dépression d'après (26) et (18) (fait par Bodin-Poquin Kévin 13/11/2024)

1. Modifications des connexions entre le cortex préfrontal et le système limbique

Comme expliqué précédemment, le TDC se caractérise par une tristesse et des idées noires omniprésentes. L'observation de l'activité cérébrale par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) des patients atteints de TDC montre une activité basale similaire à ceux observés chez des sujets sains ressentant de la tristesse (6). Toutefois, ces études fonctionnelles montrent que les symptômes du TDC sont associés à des perturbations du fonctionnement de plusieurs réseaux cérébraux impliqués dans la gestion des émotions et des fonctions cognitives.

L'observation du cerveau de patients souffrant de TDC par IRMf a montré une hypoactivité du cortex préfrontale, ainsi qu'une hyperactivité de l'amygdale et de l'insula lorsque les patients sont soumis à des stimuli émotionnels négatifs. Or, c'est le cortex préfrontale latérale qui est responsable de la régulation et de l'inhibition des structures limbiques sous-corticales comme l'amygdale et l'insula, responsables des émotions primaires (10,27).

En d'autres termes, il est observé une suractivité des réseaux impliqués dans le traitement des émotions négatives et une atténuation de l'activité du réseau chargé du traitement des émotions positives, en lien avec une altération de la voie mésolimbique, qui est le système de la récompense.

Plusieurs observations étayaient cette théorie, par exemple des anomalies morphométriques de la substance grise dans les zones du cortex préfrontal et des altérations du faisceau unciné ont été observés. Pour rappel, le faisceau unciné constitue un faisceau de substance blanche liant l'amygdale et le cortex préfrontal.

Toutefois, les observations des études cliniques et d'imagerie suggèrent que le dysfonctionnement de la régulation corticale serait aussi la conséquence d'un défaut d'intégration des informations émotionnelles sous-corticales. En effet, la diminution du volume et l'altération des fonctions de certaines portions du cortex cingulaire sont avérées. Or, cette structure sert de relais entre le PFC responsable des fonctions cognitives, et les zones sous corticales responsable du traitement des émotions. Des connexions anormales du cortex cingulaire avec d'autres zones ont été observées et en particulier avec l'amygdale et le cortex préfrontal médial, qui est la principale zone contrôlant le *Default Mode Network* (DMN) (6).

Le DMN est le réseau de l'introspection, de l'intéroception et de la pensée. Il s'active lorsqu'aucun élément de l'environnement ne nécessite une attention particulière. Le détournement de ce réseau par le réseau affectif dysfonctionnelle induit la rumination des émotions négative et des idées noires.

L'hyperactivation du DMN se fait au détriment du *Central exécutive Network* (CEN), normalement dominant. La répression du CEN par l'hyperfonctionnement du DMN, serait à l'origine des troubles cognitifs et de la mémoire décrits dans le TDC. Les études de neuroimageries montrent, d'une part que le volume de l'hippocampe est corrélé négativement à la vulnérabilité à la dépression et au niveau de sévérité. Et d'autre part, la neuro-imagerie indique une déconnexion entre les différentes zones qui composent l'hippocampe, ainsi qu'une déconnexion avec le cortex préfrontale et l'amygdale (28).

Ces dysfonctionnements auraient plusieurs conséquences. Ils seraient responsables de l'incapacité à modérer les émotions en s'appuyant sur les souvenirs et ils bloqueraient l'apprentissage de nouveaux schémas, en particulier lorsqu'ils sont associés à des émotions positives.

L'omniprésence et le retentissement démesuré des émotions négatives, combinés à l'incapacité de sortir des schémas négatifs, participent au biais attentionnel négatif se manifestant dans le TDC.

En effet, la perception d'évènements positifs diminue car l'attention est focalisée sur les éléments négatifs, de ce fait cette situation favorise l'attribution d'une valence négative à l'évènement. Les altérations de l'hippocampe ainsi que l'accroissement des connexions entre l'amygdale et le thalamus seraient directement impliqués dans ce phénomène (6). A long terme, le biais attentionnel favorise l'apparition d'une cicatrice cognitive.

Pour résumer sur le plan émotionnel, la dépression se traduit par une spirale négative caractérisée par le dysfonctionnement de la régulation préfrontale des émotions et la prédominance des structures limbiques sous-corticales. Les conséquences qui en résultent sont l'omniprésence d'une humeur triste qui recouvre d'un prisme négatif le réseau attentionnel et détourne le fonctionnement d'autres réseaux. Avec pour conséquence, l'absence de motivation, la rumination d'idées noires et des troubles de cognitifs, ce qui concourt à la persistance des schémas négatifs. Ce prisme négatif aggrave l'humeur dépressive, qui dans le temps se mue en une cicatrice cognitive favorisant les rechutes et la persistance de comportements néfastes tel que l'auto-exclusion sociale.

2. Modifications des neurotransmissions

Historiquement, le TDC est décrit comme une perturbation des neurotransmissions monoaminergiques et en particulier des neurotransmissions sérotoninergiques. Cette théorie des monoamines vient de la découverte fortuite d'un effet antidépresseur de l'iproniazide, lors du développement clinique de la molécule, initialement développée pour traiter la tuberculose. Les pharmacologues attribuèrent cet effet antidépresseur à l'augmentation des neurotransmissions monoaminergiques provoquée par l'inhibition de l'enzyme monoamine oxydase catabolisant les monoamines (29).

Cette découverte donna naissance à de nouvelles classes d'antidépresseurs visant à augmenter les concentrations d'une ou plusieurs monoamines alors que les mécanismes physiopathologiques du TDC sont encore inconnus.

Toutefois, à ce jour, le déficit en monoamine est établi.

Premièrement, la diminution des concentrations de dopamine dans le cortex et dans la voie mésolimbique est associée à l'anhédonie et aux comportements dépressifs (26).

Deuxièmement, la diminution des concentrations de noradrénaline serait associée à la fatigue excessive et au ralentissement psychomoteur.

Troisièmement, le déficit en sérotonine expliquerait la perturbation de l'humeur, de l'appétit et du sommeil. La neuro-inflammation associée au TDC diminue la synthèse de sérotonine à cause du détournement du tryptophane vers la synthèse de composés neurotoxiques. Une hypothèse stipule que le stress oxydatif associé au TDC diminue la disponibilité du co-facteur BH₄ (Tétrahydrobioptérine), nécessaire à la synthèse des monoamines (26).

En revanche, la baisse des concentrations en monoamines n'explique pas à elle seule les altérations des neurotransmissions. La relation entre le TDC et les monoamines est plus complexe, par exemple il existe 14 isoformes de récepteurs à la sérotonine (30). Les isoformes en fonction de leur localisation peuvent avoir un effet antidépresseur et anxiolytique, ou au contraire aggraver l'anxiété et la dépression.

Ces différents récepteurs sont toujours à l'étude. Un changement dans l'expression des différents isoformes a été constaté dans le TDC. L'hypothèse associée à ces observations est que le stress chronique, induit directement et indirectement ce changement d'isoforme des récepteurs 5-HT, par l'intermédiaire des glucocorticoïdes, des dérégulations épigénétiques et d'expression génique (26).

Ainsi, des études ont mis en évidence une forte concentration de récepteurs 5HT_{2C} dans le cortex des individus suicidés atteints de TDC (30). Des études sur des rats ont par la suite montrés que la perturbation de profil d'expression des récepteurs à la sérotonine altère les neurotransmissions sérotoninergiques avec pour conséquence la diminution de la production de BDNF, et donc la plasticité cérébrale (26,29).

Malgré l'avancée indéniable que les antidépresseurs monoaminergiques ont permis dans le traitement de la dépression, ils ne sont pas efficaces chez tous les patients atteints de TDC, 30 à 40% des patients sont résistants aux ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture à la sérotonine).

Des études ont été menées afin de comprendre ce phénomène de résistance, elles ont mis en évidence que d'autres neurotransmissions sont perturbées dans le TDC, comme les neuropeptides et l'acétylcholine. Toutefois, ces études ont surtout mis en évidence que le déséquilibre de la balance entre l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et le glutamate. Le déséquilibre en faveur du glutamate joue un rôle important dans la physiopathologie du TDC.

Les neurotransmissions gabaergiques et glutamatergiques sont présentes dans tout le cerveau et ont pour principale rôle, de moduler le fonctionnement des autres neurotransmissions comme dans le circuit de la récompense au niveau du noyau accumbens (31).

Le glutamate est le neurotransmetteur qui renforce les connexions à court et long terme en induisant la neuroplasticité. La dépression perturbe le cycle du glutamate. D'une part, comme pour les monoamines, le stress chronique et les concentrations élevées de glucocorticoïdes modifient l'expression des récepteurs au GABA, GABA-A et au glutamate (acide N-méthyl-D-aspartique, NMDA et α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid, AMPA). Il en résulte une modification de leur sensibilité et des effets consécutifs à leur activation (32). D'autre part, la neuroinflammation en modifiant l'activité des astrocytes, empêche l'élimination du glutamate qui s'accumule et devient toxique (Figure 9) (29,33).

En effet, la perturbation des neurotransmissions glutamatergiques et des voies de signalisation intracellulaires conduit à une destruction des neurones par la production de radicaux libres et de dérivés neurotoxiques ou par un phénomène d'excitotoxicité. Lors de ce phénomène, la stimulation et l'excitabilité excessive des récepteurs canaux NMDA au glutamate, provoquent une accumulation calcium intracellulaire toxique, qui déclenche une nécrose des organites et la mort cellulaire (29).

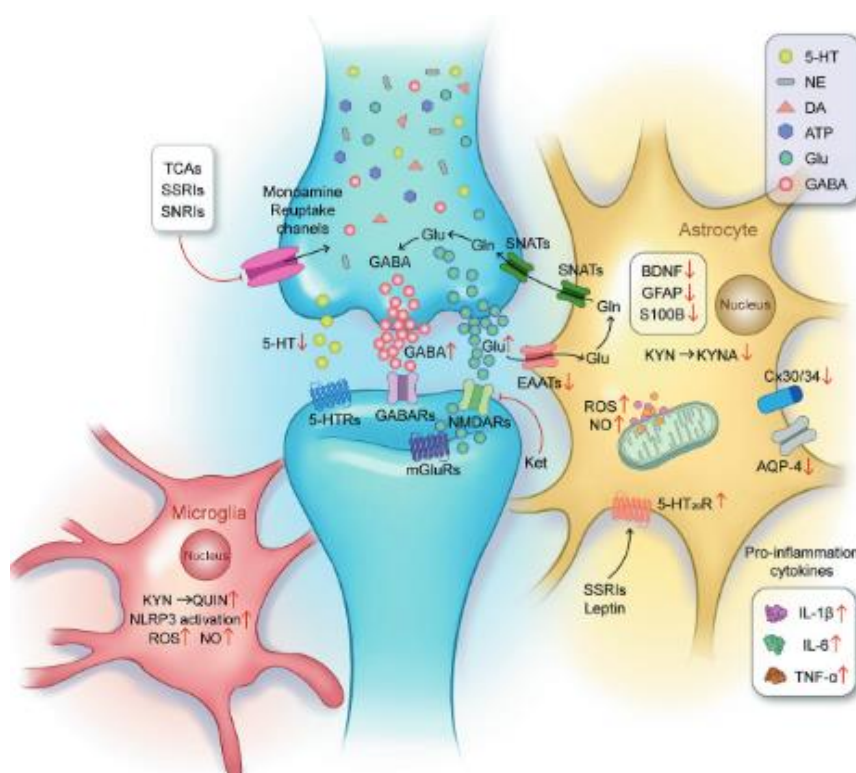


Figure 9: Illustration représentant une synapse tripartite lors d'un processus de neuroinflammation (29) .

3. Modifications de la neuroplasticité cérébrale

Pour rappel, le TDC se caractérise par des changements macroscopiques importants dans le cerveau. Il y a une atrophie du cortex préfrontal et de l'hippocampe, ainsi qu'une hypertrophie des noyaux basolatéraux de l'amygdale. Ces altérations sont en grande partie responsables des symptômes dépressifs. Les observations microscopiques des zones altérées, ont mise en évidence une atrophie des neurones, qui se caractérise par une réduction de l'arbre dendritique et des synapses.

D'autre part, au microscope, une diminution du nombre de cellules gliales et en particulier des astrocytes est observée (20). De plus, un changement de phénotypes des astrocytes et des cellules microgliales est observée. Les astrocytes, cellules nourricières des neurones, jouent un rôle essentiel dans la neuroplasticité en produisant, ou en favorisant la production de neurotrophines dont le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (33). Le BDNF est un facteur de croissance crucial pour la formation et la préservation des synapses. De plus, il intervient dans la régénération des zones endommagées du cerveau (20).

En plus de réguler l'architecture tissulaire du cerveau, les astrocytes modulent les neurotransmissions monoaminergiques et maintiennent l'équilibre entre le GABA et le glutamate (33). En cas de signal de danger, comme un stress psychologique, les astrocytes deviennent réactifs. Ils modifient leur phénotype et les molécules qu'ils sécrètent, puis ils activent les cellules microgliales (19,33).

L'activation des cellules microgliales libère des cytokines pro-inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α) et favorise la libération de glutamate.

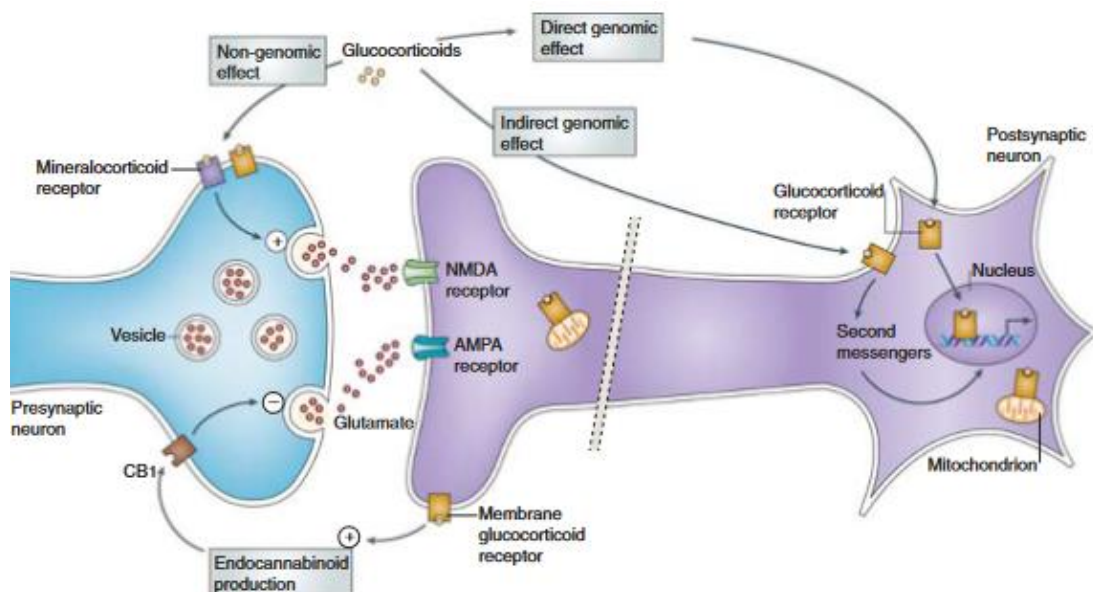


Figure 10: Schéma illustrant l'effet des glucocorticoïdes sur les neurones (32).

Une autre hypothèse, renforcée par les résultats d'expérimentations animale, stipule que lors d'un stress, l'élévation ponctuelle des niveaux de glucocorticoïdes induit la rétractation des neurones afin de les protéger. Cette modification du phénotype cellulaire s'effectue par l'intermédiaire d'actions épigénétiques et génomiques complexes.

Plusieurs cascades de signalisation sont activées et aboutissent à la synthèse d'endocannabinoïdes et à la libération de glutamate. Ces facteurs sont essentiels à la modulation de l'action des glucocorticoïdes sur la neuroplasticité. Seulement, en cas de chronicisation du stress et de décompensation, comme c'est le cas dans le TDC, l'action des glucocorticoïdes n'est plus régulée et il en résulte un effet délétère sur la neuroplasticité. Des études récentes décrivent également un effet pro-inflammatoire des glucocorticoïdes dans des modèles animaux (Figure 10) (32).

Les effets délétères du stress chronique : la neuro-inflammation, l'excès de glucocorticoïdes, le stress oxydatif, les dysfonctionnements des neurotransmissions ; concourent tous à la diminution de la sécrétion de neurotrophines, et notamment le BDNF (32).

Des études montrent que les niveaux plasmatiques de BDNF sont plus faibles chez les individus dépressifs par rapport aux individus sains. De plus, chez les patients dépressifs, l'expression du BDNF est réduite dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, mais augmentée dans l'amygdale. L'expression de BDNF dans une zone est positivement corrélée à la quantité de ramification des dendrites des neurones de cette même zone. Or, ce sont ces ramifications qui permettent la création de connexions avec les neurones des autres zones cérébrales. De ce fait, la faible expression de BDNF dans le PFC et l'hippocampe diminuent les connexions des neurones de ces zones, conduisant à une diminution de l'activité de ces zones. Au contraire dans l'amygdale, l'augmentation de l'expression du BDNF provoque l'apparition de nouvelles ramifications et de nouvelles connexions contribuant à l'hyperexcitabilité de l'amygdale. A plus grande échelle, les modifications d'activités de ces zones produisent des modifications de comportements conduisant au TDC (33).

En résumé, les troubles de la neuroplasticité dans la dépression sont la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologiques, induits par l'exposition à un stress chronique. Ces mécanismes contribuent directement aux symptômes de la dépression, illustrant la complexité des interactions biologiques sous-jacentes à cette maladie.

4. Déséquilibre de l'axe HPA

L'axe HPA est un système hormonal complexe qui aide le corps à répondre au stress en agissant sur plusieurs organes. Ce système intervient en complément ou en relais du SNA puisque son inertie d'action est plus longue (Figure 11).

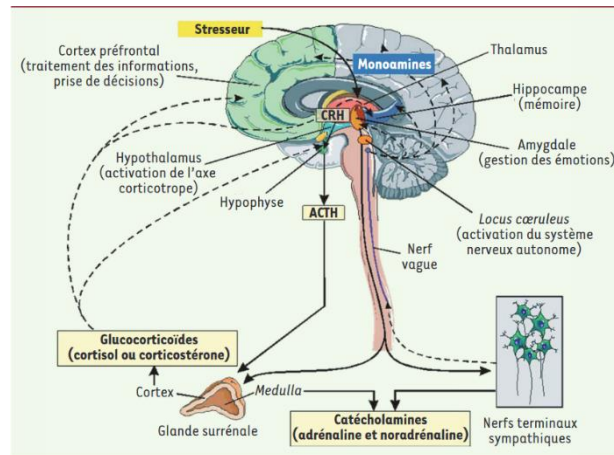


Figure 11: Illustration des systèmes en réponse au stress (12).

Lorsqu'un stress est éprouvé, l'hypothalamus sécrète une hormone la CRH qui à son tour déclenche la libération d'autres hormones comme l'ACTH et l'ADH (*antidiuretic hormone*) (Figure 11).

L'ACTH libérée par l'hypophyse, diffuse par voie sanguine et donnent le signal aux glandes surrénales de libérer dans le sang leurs hormones : l'adrénaline, le cortisol et l'aldostérone (34,35). Ces hormones agissent sur la plupart des organes en modifiant le fonctionnement de leurs cellules par la modulation de l'expression des gènes (Figure 11). Ces hormones peuvent avoir des actions synergiques, comme c'est le cas pour le cortisol et l'adrénaline, qui mobilisent les réserves d'énergie, ou le cortisol et l'aldostérone, qui maintiennent l'homéostasie liquidienne et l'équilibre ionique.

Toutefois, l'effet qu'elles engendrent sur l'organisme dépend du récepteur sur lequel elles se fixent. En condition basale, le cortisol se fixent préférentiellement sur les récepteurs aux glucocorticoïdes tandis que l'aldostérone est sélectif des récepteurs aux minéralo-corticoïdes. En revanche en cas de stress, avec l'augmentation de la concentration de cortisol, il est observé une perte de sélectivité du cortisol pour les récepteurs aux glucocorticoïdes. A forte concentration, le cortisol se fixe aussi sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes (19,36). Grâce à cela, le cortisol stimule le métabolisme, atténue la réponse immunitaire dans le but de prévenir une réponse délétère (12).

Bien que l'augmentation de l'activité de l'axe HPA est nécessaire à la vie, l'exposition à un stress chronique a des effets délétères sur la santé mentale et physique. Le stress chronique modifie également le fonctionnement de facteurs interagissant indirectement avec le cortisol. En effet, le stress chronique diminue la sensibilité des récepteurs cannabinoïde de type 1 (CB1) aux endocannabinoïdes dans l'amygdale, ce qui augmente l'excitabilité de l'amygdale et donc l'hyperactivité de l'axe HPA.

De plus, le stress chronique diminue la sensibilité des récepteurs aux hormones surrénales et modifie les effets consécutifs à l'activation de ces récepteurs. Il en résulte un cercle vicieux dans lequel la désensibilisation des récepteurs induit une résistance au cortisol, une baisse du

rétrocontrôle négatif sur la synthèse de cortisol et le maintien d'une concentration sanguine élevée de cortisol. Au niveau du cerveau, le cortisol est toxique à des concentrations élevées (cf modification de la plasticité cérébrale) (12,34).

Le dysfonctionnement de l'axe HPA est impliqué dans le développement de plusieurs troubles psychiatriques. Une concentration sanguine élevée en cortisol a été mise en évidence chez les patients dépressifs. Par contre, les mécanismes physiopathologiques ne sont pas entièrement élucidés. Il est difficile d'affirmer, si ce dysfonctionnement est une cause ou une conséquence du trouble (35). Toutefois à ce jour, il est établi que les glucocorticoïdes sont impliqués dans la prédisposition aux troubles psychiatriques rencontrés chez les enfants exposés à des événements traumatiques, y compris *in utéro* (21).

Les études visant à déterminer par quels mécanismes les glucocorticoïdes participent au TDC ont conclu que les GR sont impliqués de plusieurs façons. Ils sont complexes et leur mise en jeu varie au cours du temps.

Plusieurs expériences ont montré que les glucocorticoïdes induisent des changements dans les neurotransmissions similaires à celles observées dans la dépression. Il a été observé une diminution des neurotransmissions sérotoninergiques et dopaminergiques ainsi qu'un déséquilibre de la balance GABA/glutamate en faveur du glutamate (34,35). Ces changements s'opèrent par l'altération de la synthèse ou la modification des sous types de récepteurs exprimés par les neurones ou les cellules gliales.

Des études menées chez l'animal, ou chez l'Homme montre que l'exposition à des doses élevées de cortisol conduit à des altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau similaires à celle observés dans le TDC. En effet, l'administration de doses élevées et prolongées de cortisol chez le rat ont déclenché des symptômes dépressifs et des troubles cognitifs ainsi que des troubles de la mémoire.

A l'échelle cellulaire, les glucocorticoïdes induisent une dégénérescence des dendrites et une altération de la neurogénèse dans ces zones. Des études ont montré que les glucocorticoïdes répriment la synthèse de facteurs impliqués dans la neuroplasticité et diminuent la synthèse de neurotrophines (32,34). De plus, le cortisol en excès a un effet neurotoxique direct, en activant la signalisation pro-apoptotique ; et indirecte, en induisant la libération excessive de glutamate. Ces deux mécanismes comptent parmi les principales causes responsables du blocage de la neurogénèse dans l'hippocampe (34).

Par ailleurs, le dysfonctionnement de l'axe HPA est également lié à l'inflammation de bas grade retrouvé dans le TDC. En effet, la désensibilisation des récepteurs GR des cellules immunitaires désamorce la régulation anti-inflammatoire des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire (34) .

L'hyperactivité de l'axe HPA et la variation de la sensibilité des GR dans les différents organes n'est pas seulement un élément important de la physiopathologie du TDC.

C'est aussi un élément déterminant la gravité et augmentant le risque d'apparition de comorbidités et particulièrement de pathologies chroniques.

5. Inflammation de bas grade

Des études ont démontré un lien entre les troubles psychiatriques et l'inflammation. Le TDC ne fait pas exception puisque par rapport à des sujets sains, les patients atteints de TDC présentent des concentrations plus élevées de marqueurs sanguins de l'inflammation comme la CRP (Protéine C réactive), interleukine 6 (IL-6), ou TNF α (37).

Actuellement, l'inflammation est considérée comme un élément important de la physiopathologie du TDC, toutefois le rôle de l'inflammation dans le TDC varie en fonction du sous-type de TDC, du stade et de l'âge du patient (29,37).

Plusieurs situations peuvent déclencher cet état inflammatoire de faible niveau. Des signaux de dangers sont détectés par les astrocytes et les cellules microgliales, avec pour conséquence une inflammation du SNC.

Par exemple, le stress psychologique chronique induit la libération de facteurs de dangers à l'origine de l'activation du système immunitaire. D'autres études ont montré que des perturbations du microbiote ou plus globalement de l'intégrité de l'intestin, seraient liées à la vulnérabilité au TDC. Une dysbiose favorise les réponses immunitaires au niveau de l'intestin et l'altération de la barrière intestinale, ce qui permet le passage de bactéries dans le sang et la diffusion sanguine de débris reconnus par les cellules gliales, tel que le LPS (lipopolysaccharide bactérien) (37) .

Lorsqu'elles sont activées par des signaux de dangers les cellules gliales changent de phénotype afin de répondre à l'agression. Elle se reprogramme et modifient leur fonctionnement intracellulaire. Elles synthétisent préférentiellement des cytokines pro-inflammatoire comme le TNF α ou IL-6, au détriment de leurs sécrétions habituelles tel que les facteurs de croissance.

En conséquence, le micro-environnement s'en retrouve perturbé ce qui par effet domino modifie le fonctionnement des autres cellules dont les neurones. D'une part, l'inflammation perturbe les neurotransmissions glutamatergiques en réduisant la recapture du glutamate par les astrocytes. D'autre part, elle réoriente l'utilisation du co-facteur nécessaire à la synthèse des monoamines, vers une voie de synthèse de radicaux libres. Les neurotransmissions sérotoninergiques sont les plus touchées car le tryptophane est détourné vers la production de radicaux libres et de dérivée neurotoxique, au détriment de la synthèse de sérotonine (37).

Pour résumer, l'inflammation de bas grade engendre des modifications majeures de l'homéostasie du SNC, par les modifications du fonctionnement des neurotransmissions et du fonctionnement cellulaire. Le lien entre les troubles psychiatriques et l'inflammation est bidirectionnelle. La survenue du TDC favorise le développement des maladies inflammatoires et l'inflammation favorise le développement du TDC.

Toutefois la part de l'inflammation dans la physiopathologie du TDC n'est pas encore clarifié et semble dépendre de multiples facteurs (37) .

5. Prise en charge

1. Traitements médicamenteux

Tableau II: Tableau récapitulatif des familles d'antidépresseurs et des substances actives commercialisées (38).

Familles d'antidépresseurs	DCI et nom commercial
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	Iproniazide (Marsilid®) Méclobémide (Moclamine®)
Antidépresseurs tricycliques ou imipraminique	Imipramine (Tofranil®) Amytriptyline (Laroxyl®) Clomipramine (Anafranil®) Doxépine (Quitaxon®) Dosulépine (Prothiaden®)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Citalopram (Seropram®) Escitalopram (Seroplex®) Fluoxétine (Prozac®) Fluvoxamine (Floxyfral®) Paroxétine (Deroxat®) Sertraline (Zoloft®)
Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	Duloxétine (Cymbalta®) Milnacipran (Ixel®) Venlafaxine (Effexor®)
Antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques présynaptiques	Mirtazapine (Norset®) Miansérine
Autres antidépresseurs	Vortioxétine (Brintellix®) Agomélatine (Valdoxan®) Eskétamine (Spravato®)

Le TDC étant un trouble polyfactoriel, plusieurs stratégies thérapeutiques existent.

La stratégie la plus répandue est la stratégie médicamenteuse. Elle repose sur l'administration d'antidépresseurs (Tableau II). Les premiers antidépresseurs ont été découverts par sérendipité dans les années 60. La première famille d'antidépresseurs commercialisés sont les inhibiteurs de la monoamines oxydase. Par la suite, les antidépresseurs tricycliques ont été commercialisés. Malgré leur efficacité, ces antidépresseurs ont été remplacés à cause des effets indésirables qu'ils occasionnent.

Quelques décennies plus tard, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline sont commercialisées. Ils présentent une efficacité similaire aux tricycliques et engendrent moins d'effets indésirables. A ce jour, ce sont les antidépresseurs les plus prescrits en France.

Par la suite, d'autres antidépresseurs modifiant les neurotransmissions ont été commercialisées mais leurs mécanismes diffèrent. C'est par exemple, le cas de l'agomélatine qui est un agoniste des récepteurs à la mélatonine.

Malgré un nombre toujours plus important d'alternatives pharmacologiques, 30 à 40% des patients sont résistants aux antidépresseurs et 43% des patients traités arrêtent leur traitement à cause des effets indésirables. De plus, la plupart des antidépresseurs ont un délai d'action compris entre deux et huit semaines (38).

a. Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) (39)

Les IMAO sont utilisés en dernière intention. Les IMAO, comme leur nom l'indique, inhibent la monoamine-oxydase, l'enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Deux sous-types d'enzymes ont été identifiés, le sous-type A qui dégrade préférentiellement la sérotonine et la noradrénaline, et le sous-type B qui dégrade préférentiellement la dopamine.

L'iproniazide est un inhibiteur irréversible et non sélectif, tandis que le Méclobémide est un inhibiteur réversible et sélectif de l'IMAO. Toutefois, aux doses thérapeutiques pour lesquelles un effet antidépresseur est observé, le Méclobémide perd sa sélectivité et inhibe aussi le sous type B.

Ces substances sont l'objet de nombreuses interactions et contre-indications, y compris alimentaires. L'effet indésirable le plus redouté est la crise hypertensive provoquée par une ingestion concomitante d'aliments riches en amines ou en précurseurs d'amines sympathomimétiques (par exemple, la tyramine est retrouvée dans le lait et le fromage) (Tableau III).

Les IMAO sont des substances souvent impliquées dans l'apparition de syndromes sérotoninergiques. Ce syndrome se caractérise par l'association de plusieurs signes cliniques :

- Troubles psychiques (agitation, confusion, hypomanie),
- Troubles de la régulation autonome (hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, transpiration),
- Troubles moteurs (myoclonies, hypertonie, tremblements)
- Troubles digestifs (diarrhée).

Dans les cas les plus graves, il peut conduire au coma et à la mort.

Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent consécutif à l'association d'un IMAO antidépresseur ou non antidépresseur et d'une substance ayant la propriété d'augmenter la neurotransmission sérotoninergique. Toutefois, l'apparition d'un syndrome sérotoninergique est possible en cas de surdosage d'une substance augmentant la neurotransmission sérotoninergique ou lorsque ces substances sont associées.

Listes non exhaustives des substances actives augmentant la neurotransmission sérotoninergique :

- Antidépresseurs : imipraminiques, ISRS, IRSNA, antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques présynaptiques
- Psychostimulants : amphétamines et dérivés
- Thymorégulateurs : lithium
- Antimigraineux : triptans
- Antalgiques opioïdes : fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol
- Autre : dextrométhorphan, IMAO-B (sélégiline, rasagiline, safinamide), certains antipsychotiques (40).

Tableau III : Inhibiteurs de la monoamine oxydase (39).

Iproniazide, Méclobémide	
Contre-indication	Effets indésirables
<u>Antécédant troubles cardiovasculaires</u>	<u>Cardiovasculaire :</u> Hypotension orthostatique avec vertige et évanouissement, Accès hypertensif (en cas de prise de tyramine).
<u>Antécédant troubles hépatiques</u>	
<u>Personne âgée</u>	<u>Prise de poids</u>
<u>Grossesse, allaitement</u>	<u>Sexualité :</u> trouble de l'érection, baisse de la libido (effet moins marqué que pour les ISRS et IRSNA)
<u>Délire, épisode maniaque</u>	<u>Psychiatrique :</u> virage maniaque
<u>Alcoolisme</u>	<u>Syndrome sérotoninergique</u>
<u>Associations avec les morphiniques, anesthésiques même locaux si associé avec de l'adrénaline ou des dérivées halogénés</u>	<u>Hépatites sévères</u>
<u>Association avec les médicaments aux propriétés sérotoninergiques ou adrénergiques</u>	
<u>Aliments riches en amines ou en précurseurs d'amines sympathomimétiques : Fromage et produits laitiers à forte dose : chocolat, fromage et lait fermenté, bière...</u>	

b. Antidépresseurs tricycliques ou imipraminique (41)

Les antidépresseurs imipraminiques exercent leur effet antidépresseur de plusieurs manières. Ils inhibent tous, le transporteur de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET), mais ils agissent aussi en stimulant des voies intracellulaires et diminuent la dégradation des monoamines. Ils diminuent aussi la quantité de récepteurs β -adrénergiques centraux et sont antagoniste des récepteurs α 1-adrénergiques et des récepteurs à l'histamine H1.

Ces substances sont aujourd'hui utilisées en troisième intention car elles présentent de nombreux effets indésirables et sont difficiles à utiliser car leur pharmacocinétique est soumise à de nombreux facteurs interindividuels. Par exemple, l'effet sédatif de ces substances est variable d'un patient à l'autre.

L'effet anticholinergique et parasympholytique sont à l'origine de nombreux effets indésirables : nausées, maux de tête, sécheresse buccale, rétention urinaire, délirs hallucinations, troubles de l'accommodation, hypotension artérielle. De plus, les antidépresseurs tricycliques sont à l'origine de troubles cardiovasculaires et à forte dose de troubles du rythme mortels, comme des troubles de la conduction et de la repolarisation, difficile à traiter. En conséquence, le recours à ces substances dans le traitement des troubles psychiatriques ou dans le traitement des douleurs neuropathiques est dangereux. Le risque est d'autant plus élevé pour les patients atteints de TDC puisque le risque de suicide est plus élevé (Tableau IV) (41).

Tableau IV : Imipraminiques : Inhibiteur des transporteurs SERT et NET, antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, antagoniste des récepteurs à l'histamine H1(41) .

Imipramine, Amytriptyline, Clomipramine, Doxépine, Dosulépine,	
Contre-indications	Effets indésirables
<u>Lié à l'effet atropinique</u> : Glaucome à angle fermé, Hypertrophie bénigne de la prostate.	<u>Syndrome atropinique</u> <u>Cardiovasculaires</u> : arythmie, hypotension <u>Digestifs</u> : Nausée, vomissement, diarrhée
<u>Lié à l'effet cardio-vasculaire</u> : Infarctus du myocarde récent, HTA non contrôlé	<u>Sexualité</u> : troubles de la libido, troubles de l'érection <u>Neurologique</u> : tremblements, convulsion.
<u>Epilepsie non contrôlée</u>	<u>Psychiatriques</u> : anxiété, virages maniaques, levée de l'inhibition psychomotrice
<u>Association avec les IMAO</u>	Sédation, vertiges Prise de poids

c. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (42)

Les ISRS sont des antidépresseurs stimulants, ils inhibent le transporteur SERT et ce qui bloque la recapture de la sérotonine. Les ISRS ont tous une efficacité similaire, toutefois leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont différentes, c'est ce qui orientera le choix vers une molécule plutôt qu'une autre.

La fluoxétine a l'avantage d'avoir une longue demi-vie 5 jours, ce qui réduit le risque de syndrome de sevrage. Cependant comme la paroxétine, la fluoxétine inhibe le CYP 2D6, ainsi il faut éviter l'association avec des médicaments métabolisés par le CYP 2D6, tel que le Tamoxifène.

Toutefois, les substances les plus à risque d'interactions sont le citalopram et l'escitalopram qui exposent le patient à un allongement de l'intervalle QT. Elles doivent être évitées notamment chez les patients traités par des substances torsadogènes (tableau V).

Tableau V : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine = inhibiteur du transporteur SERT(42).

Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline	
Contre-indications	Effets indésirables
<u>Communes</u> : Epilepsie non contrôlé, association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou sélectifs du sous type A (antidépresseurs IMAO, linézolide, bleu de méthylène), utilisation chez le patient bipolaire sans thymorégulateur. <u>Fluoxétine</u> : Grossesse et allaitement <u>Citalopram et l'escitalopram</u> : Insuffisance rénale sévère, allongement du QT congénital ou association à un médicament torsadogène	<u>Digestifs (transitoires)</u> : Nausée vomissement, constipation <u>Sexualité</u> : troubles de la libido, de l'érection et de l'éjaculation <u>Cardiovasculaires</u> : hypotension le plus souvent seulement à l'orthostatisme. <u>Syndrome sérotoninergique</u> <u>Syndrome de sevrage</u> : en cas d'arrêt brutal surtout pour la paroxétine <u>Psychiatrie</u> : anxiété, levée de l'inhibition psychomotrice, virage maniaque <u>Autres</u> : insomnies, somnolence, céphalées, abaissement du seuil épileptogène, prise de poids, aggravation du glaucome

d. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (43)

Les IRSNA sont considérés comme des antidépresseurs stimulants, car en plus d'inhiber le SERT, ils inhibent le NET ce qui bloque la recapture de noradrénaline. Cette famille est composée du milnacipran, de la duloxétine et de la venlafaxine. Ces molécules ont une affinité différente pour le NET et pour le SERT ce qui conditionne leur effet mais aussi leur profil d'effets indésirables. Par rapport aux ISRS, les syndromes de sevrage sont plus marqués (tableau VI).

Tableau VI : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (43).

Duloxétine, Milnacipran, Venlafaxine	
Contre-indications	Effets indésirables
<u>Commune</u> : Moins de 18 ans, grossesse et allaitement, Association aux médicaments sérotoninergiques <u>Pour le milnacipran et la duloxétine</u> Hypertension artérielle non contrôlé, cardiopathies sévères, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, association avec les médicaments noradrénergiques et avec les inhibiteurs de CYP 1A2 <u>Pour le milnacipran</u> : Obstacle dans les voies urinaires excrétrices.	<u>Digestifs (transitoires)</u> : Nausée, vomissement, constipation <u>Sexualité</u> : troubles de la libido et de l'érection et de l'éjaculation <u>Cardiovasculaires</u> : hypertension artérielle. <u>Syndrome de sevrage</u> : plus marqué que pour les ISRS. <u>Autres</u> : Sédation, vertiges, sudation et réactions cutanées pour la duloxétine et la venlafaxine.

Le milnacipran présente une meilleure affinité pour le NET par rapport au SERT. Tandis que la venlafaxine présente une sélectivité élevée pour le SERT à dose thérapeutique faible, cependant cette sélectivité pour le SERT disparaît à doses thérapeutiques élevées. La duloxétine a un profil plus équilibré. L'affinité pour le NET explique le fait que le milnacipran et la duloxétine sont contre-indiqués en cas de cardiopathie. Le Milnacipran est aussi contre-indiqué en cas d'obstacle dans les voies urinaires.

e. Antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénrgiques présynaptiques (44)

Les récepteurs alpha 2 adrénrgiques présynaptiques sont des autorécepteurs qui freinent la libération de noradrénaline et de sérotonine au niveau de la fente synaptique. La miansérine et la mirtazapine sont antagonistes des récepteurs présynaptiques, ainsi ces substances participent à l'augmentation des concentrations synaptiques en noradrénaline et en sérotonine. De plus, ces substances ont des propriétés secondaires intéressantes. Elles sont antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C} impliqués dans le mécanisme de la dépression., et antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃, qui limitent les nausées et vomissements liés à l'augmentation des neurotransmissions en sérotonine.

D'autre part, elles se fixent sur le récepteurs centraux H₁ à l'histamine, ce qui provoque un effet sédatif sans induire d'effet atropiniques aux doses thérapeutiques. Ces molécules présentent l'avantage d'être sélectives et grâce à leur effet sédatif, elles ne provoquent pas la levée de l'inhibition psychomotrice (tableau VII).

Tableau VII : Antagoniste des récepteurs alpha 2-adrénrgiques présynaptiques.(44)

Mirtazapine, Miansérine	
Contre-indication	Effets indésirables
<u>Insuffisance hépatique</u>	<u>Métaboliques</u> : Appétit, prise de poids
<u>Association avec les IMAO</u>	<u>Vigilance</u> : Sédation, somnolence
<u>Association avec l'alcool</u>	<u>Neurologiques</u> : convulsions, tremblements, myoclonies
	<u>Cardiovasculaires</u> : Hypotension orthostatique
	<u>Hématologiques</u> : rares cas d'agranulocytose rapportés pour la miansérine.

D'autres antidépresseurs aux mécanismes d'actions différents sont commercialisés en France mais ils sont moins fréquemment prescrits.

Parmi ces substances, la vortioxétine est recommandé en première intention. Elle peut provoquer des troubles digestifs, des vertiges et de la sudation, ainsi que des rêves anormaux. Cependant en comparaison au ISRS, elle induit moins de moins de troubles sexuels. En effet, c'est un inhibiteur de SERT, mais elle est aussi agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et antagoniste des récepteurs 5HT₃. De plus, elle module de nombreuses neurotransmissions comme la noradrénaline, la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine, le GABA et le glutamate.

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2C}. Cette substance est particulièrement intéressante dans le traitement de la dépression avec insomnie. Elle est bien tolérée puisque seulement des nausées et des sensations vertigineuses sont rapportés lors des deux premières semaines de traitement, de ce fait l'observance du traitement est meilleure avec cette substance.

Cependant une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire, car il existe un risque de cytolyse hépatique. L'association de l'agomélatine avec un inhibiteur puissant du CYP 1A2 (ciprofloxacine) est contre indiqué.

L'eskitamine est un antagoniste non sélectif et non compétitif du récepteur NMDA au glutamate. L'objectif derrière le développement de cette substance est d'opérer un effet anti-dépresseur immédiat et de réduire le nombre de cas de résistance multiples. De plus, elle est indiquée comme un traitement d'urgence dans le but de diminuer rapidement les symptômes dépressifs. Même si, cette molécule est porteuse d'espoir, son efficacité reste contestée et son rapport bénéfice risque est terni par des cas de suicides suite à des épisodes dissociatifs quelques heures après la prise d'eskitamine.

f. Quel antidépresseur choisir ?

Le choix de l'antidépresseur dépend de plusieurs facteurs comme les symptômes, la sévérité de la pathologie, l'état de santé du patient, ses antécédents et bien sur les interactions et les contre-indications.

A la question « quelles sont les molécules antidépresseurs les plus efficaces ? » Aucune étude n'est assez complète pour y répondre. Une métaanalyse récente met en avant une tendance à une efficacité et une observance plus élevée pour l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, l'agomélatine et la sertraline (45)

Malgré cela d'autres facteurs prédominent. Ainsi, l'âge détermine le choix de la molécule puisque la fluoxétine est le seul antidépresseur possédant une AMM chez les moins de 16 ans (45) .

Le passage à l'acte suicidaire est particulièrement élevé à l'introduction des antidépresseurs chez les moins de 24 ans, à cause de l'anxiété paradoxale et de la levée d'inhibition psychomotrice. Le respect de l'AMM est primordial.

Pour les personnes âgées, il est recommandé de commencer à demi-dose, puis d'augmenter progressivement, car les antidépresseurs augmentent le risque de chutes.

A l'heure actuelle, il y a un manque de données et d'études pour les populations atteintes de pathologies particulières. Le choix de la substance se fera principalement en tenant compte de la fonction rénale et des contre-indications propres à chaque substance.

Que ce soit dans le cadre d'une grossesse ou d'allaitement, la sertraline et la paroxétine sont privilégiées. Le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) recommande ces deux molécules en première intention, toutefois il précise que d'autres substances sont utilisables lors de la grossesse (46) :

- ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine),
- IRSNA (duloxétine, venlafaxine)
- Tricycliques (amitriptyline, clomipramine)
- Mirtazapine

Les antécédents psychiatriques et la récurrence du trouble déterminent la durée du traitement qui est d'au moins 6 mois et durer jusqu'à 2 ans après la disparition des symptômes dans le cas d'un TDC récurrent. En effet, le maintien du traitement après la disparition des symptômes diminue le risque de rechutes (18).

Ces critères de choix sont loin d'être exhaustifs et il est probable qu'à la fin de la décennie, d'autres critères rentrent en ligne de compte avec par exemple la pharmacogénétique afin de prévenir les interactions et les effets indésirables. Le choix se ferait en outre, en fonction des allèles codant par les isoformes des cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des antidépresseurs.

Par ailleurs il est possible que l'arsenal thérapeutique s'élargisse avec des substances avec un délai d'action plus court, à l'instar de l'eskétagamine.

D'autres classes thérapeutiques sont de plus en plus utilisées dans le cadre du TDC résistant et commencent à être intégrées dans certaines recommandations : l'hormone thyroïdienne T3, les antipsychotiques deuxième génération (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, quétiapine, les thymorégulateurs (lithium), les antiépileptiques (lamotrigine) et possiblement les antiparkinsoniens (pramipexole) (18).

2. Psychothérapie

La psychothérapie contrairement aux traitements pharmacologiques est systématiquement recommandée dans la prise en charge du TDC.

La psychothérapie se définit comme une démarche utilisant la relation entre le patient et le soignant afin de traiter les troubles psychologiques. Elle nécessite l'adhésion du patient et s'effectue à distance des phases aiguës du trouble. La psychothérapie peut être individuelle ou en groupe (18).

Les objectifs de la psychothérapie dépendent des besoins et envies du patient. Ainsi, l'objectif recherché peut être de limiter l'impact d'un trouble psychiatrique, d'apporter un soutien, de lutter contre un conditionnement néfaste ou de développer les capacités d'un patient. La méthode et les techniques utilisées par le psychothérapeute sont déterminées à partir des besoins, des capacités et de l'état mental du patient.

En effet, l'utilisation de certaines méthodes est contre-indiquée chez les patients impulsifs ou souffrant d'idée délirantes : d'autres méthodes nécessitent un travail faisant appel aux capacités d'attention et ses capacités cognitives (18).

Parmi les 400 psychothérapies existantes, trois grandes catégories se détachent : la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la thérapie psychodynamique et la thérapie systémique. La durée de ces thérapies conditionne également l'objectif, plus celle-ci est longue plus le changement attendue est durable (18).

La psychothérapie de soutien est considérée comme la psychothérapie de base, elle est utilisable en toute circonstance et est une combinaison de la psychothérapie analytique et cognitivo-comportementale. Cette thérapie est recommandée en première intention par la HAS (Haute Autorité de Santé) dans le traitement du TDC d'intensité légère et modérée. Elle permet de développer l'estime de soi et le sentiment d'efficacité personnelle. Elle sert aussi à donner de l'espoir (18,47).

A côté de la psychothérapie de soutien qui peut être effectuée par les médecins généralistes, il existe des psychothérapies dites structurées qui sont dispensées par des professionnels formés (psychiatre, psychologue clinicien, psychothérapeute). La HAS recommande ces psychothérapies structurées pour le TDC d'intensité modéré et sévère (47).

La thérapie cognitivo-comportementale consiste à remettre en perspective les croyances du patient, afin qu'il modifie son comportement vers un comportement plus adéquate, pour réduire l'impact de la dépression sur le quotidien. Plusieurs techniques existent. Les indications sont nombreuses et variées et dépendent de la technique. Pour les troubles de l'humeur, la thérapie d'activation comportementale et la thérapie de résolution de problème comptent parmi les plus efficaces (18).

La thérapie psychodynamique ou analytique vise à déceler un conflit intrapsychique et désamorcer les mécanismes de défense qui entravent les réalisations du patient et qui cause de la souffrance. Plutôt que de contrer les blocages fonctionnels, le thérapeute aide le patient à se réapproprier et réinterpréter son passé. Elle vise à panser les traumatismes vécus, notamment lors de l'enfance, qui ont pu constituer un élément déclencheur (18).

La thérapie interpersonnelle, comme son nom l'indique, vise à travailler les stratégies d'interaction et de communication interpersonnelles. Cette thérapie est validée dans les troubles de l'humeur (18).

La psychothérapie systémique est une psychothérapie de groupe centrée sur la famille. L'objectif est de réduire les symptômes du patient en modifiant le fonctionnement de la structure familiale. Elle est indiquée dès qu'un facteur de risque familiale en lien avec un trouble psychiatrique est décelé (18).

Malgré l'efficacité reconnue des psychothérapies, celles-ci demandent du temps et des moyens. Les moyens humains et financiers font actuellement défaut, et cela même si la HAS place la psychothérapie en première intention dans le traitement des troubles de l'humeur.

Face au constat d'une prévalence élevée et d'un manque de moyens alloués à la psychothérapie, l'OMS recommande le recours aux psychothérapies de groupe et à l'autopsychothérapie, pour laquelle elle a développé un guide.

3. Techniques de stimulation cérébrale

Les traitements par stimulation qu'ils soient magnétiques ou électriques ont pour but de stimuler des zones cérébrales lésés dans la dépression, afin d'en rétablir le fonctionnement (tableau VIII).

Cette stratégie est ancienne, les premières traces remontent à l'antiquité. En effet Scribonius Largus soignait les migraines de l'empereur Claude (-47 avJC) en apposant sur son front une Torpille, un poisson produisant des décharges électriques. Des siècles plus tard, peu de temps après la création de la première pile électrique par Volta, plusieurs cas de guérison ont été répertoriés suite au branchement d'une pile sur le front de malades (48).

De nos jours, ces solutions sont réservées à un groupe restreint de patients présentant des symptômes importants ou résistants aux autres traitements.

Le manque d'intérêt pour les techniques de stimulation cérébrale s'explique aussi par la mauvaise image de l'électroconvulsivothérapie auprès de la population (48). L'image horripilante de cette technique est entretenue par des films grand public, tel que « *Requiem for a dream* » de Darren Aronofsky. Ces films s'inspirent des expérimentations particulièrement terribles menées au XXème siècle, pourtant très éloignées des pratiques actuelles.

Depuis, ces techniques ont évolué, elles sont jugées comme sûres et efficaces. D'autres techniques ont vu le jour, mais leur intérêt dans la prise en charge du TDC reste à établir (tableau VIII).

Tableau VIII : Tableau présentant les avantages, les inconvénients et la place des stratégies de stimulation cérébrales (18,48,49).

Nom et mode d'action	Avantages	Inconvénients	Place dans l'arsenal thérapeutique
Electroconvulsivothérapie (18) Stimulation électrique du cerveau par un courant alternatif, sous anesthésie générale.	- Action rapide - Efficacité importante - Peu d'effets indésirables : désorientation, nausées, céphalées et pertes de mémoires transitoires.	- Anesthésie générale - Protocole lourd et rigoureux : technique potentiellement létale si mal exécutée. - Importants moyens : matériel de réanimation, personnel très qualifié ... - Technique à connotation très négative	<u>Première intention :</u> - Etats dépressifs sévères avec pronostic vital engagé - Dépressions délirantes et catatoniques <u>Deuxième intention :</u> - Dépression résistante
Stimulation électrique transcrânienne en courant continu (48) Stimulation par un courant continu de faible fréquence du cortex préfrontal grâce à des électrodes humides appliqués sur le front	- Peu coûteux - Facile à utiliser - Utilisable en ville	- Observance du patient - Rejet à cause de la peur des « électrochocs » - Bon placement des électrodes	Manque d'études évaluant son efficacité dans les troubles psychiatriques.
Stimulation magnétique transcrânienne (49) Stimulation du cortex dorsolatéral préfrontal par un champ magnétique	- Pas d'anesthésie - Aucune précaution à prendre avant les séances - Effets indésirables mineurs	- Traitement quotidien - Investissements humains et financier important.	« Efficacité non cliniquement significative » d'après la HAS
La stimulation cérébrale profonde (18) Stimulation électrique à haute fréquence grâce à des électrodes directement implantés dans des structures cérébrales spécifiques.	Technique de neurostimulation la plus efficace	- Technique très invasive - Risque d'infection important.	Solution de dernier recours

4. Traitements alternatifs

A cause des différents scandales sanitaires impliquant des médicaments issus de la synthèse chimique, la croyance selon laquelle les produits naturels sont meilleurs, s'est rependue dans la population. Les produits naturels sont perçus comme plus sûrs et plus efficaces. Le traitement des troubles psychiatriques ne fait pas exception puisque 10 à 30% des patients dépressifs utiliseraient des traitements alternatifs (50).

Sur le nombre pléthorique de thérapies alternatives existantes, seules quelques-unes de ces thérapies ont été évaluées scientifiquement. Ce manque d'information est d'autant plus dommageable, car premièrement, ces thérapies peuvent être à l'origine d'effets indésirables et d'interactions avec les traitements habituels. Deuxièmement, contrairement aux prises en charge recommandées, aucune surveillance n'est effectuée par un professionnel de santé (50).

a. Phytothérapie (51)

La phytothérapie est une alternative intéressante aux traitements classiques puisque de nombreuses plantes ont été étudiées et certaines de ces études concluent que certaines sont efficaces : le millepertuis, le safran, la mélisse, le ginseng coréen, le ginko, la bourrache, le bacopa, le mimosa, la racine de rose, le magnolia....

D'autres études montrent même que certaines d'entre-elles sont aussi efficaces que les antidépresseurs classiques dans le traitement des troubles dépressifs d'intensité légère à modérée.

Les mécanismes responsables de l'effet antidépresseur sont multiples et varient selon la plante. L'avantage des plantes est d'induire un effet antidépresseur grâce à des mécanismes d'actions très diversifiés tel que l'action anti-inflammatoire, antioxydante et le blocage du transporteur SERT.

Malgré cela, les études comparatives avec les traitements de première intention restent insuffisantes pour déterminer l'intérêt de ces plantes dans la stratégie thérapeutique et sont considérées plutôt comme des traitements adjuvants.

Le millepertuis, la mélisse et le safran semblent montrer une efficacité similaire aux antidépresseurs classiques, contrairement au rhizome de rosier ayant une efficacité moindre. Concernant la sécurité, mis à part le millepertuis qui est associé à risque considérable d'interactions (puissant inducteur enzymatique) et d'effets indésirables, les autres plantes mentionnées ont montré un meilleur profil de sécurité que les antidépresseurs classiques (tableau IX).

Tableau IX : Tableau résumant les propriétés pharmacologiques et les risques des plantes médicinales ayant des propriétés antidépressive (51)

Plante/ Effet	Propriétés pharmacologiques	Sécurité
Millepertuis	Neurotransmission : • Inhibiteur MAO : 5-HT, NA, DA • Régulation de l'expression des récepteurs : 5-HT, NA, GABA Régulation de l'axe HPA	Effet indésirable : • Intensité légère à modérée • Troubles gastro-intestinaux, nausées, réactions allergiques, étourdissements, confusion, fatigue, sédation, bouche sèche, mydriase, dyspnée, hyperventilation, maux de tête, bouffées vasomotrices, palpitations, hyperesthésie, tremblements Interactions : • Inducteurs cytochrome P450 et de la P-GP (glycoprotéine P) • A déconseiller avec la prise de n'importe quel médicament • Contre-indiqué en cas de troubles bipolaires • Déconseillé aux femmes enceintes et allaitante • Déconseillé aux enfants de moins de 6 ans
Safran • Anxiolytique • Anti-inflammatoire	Neurotransmission : • Inhibiteur MAO : 5-HT, NA, DA • Effet cholinergique • Rétablissement de la balance GABA/Glutamate Activation de la neuroplasticité Régulation de l'axe HPA Effet anti-oxydant Effet anti-inflammatoire	Effets indésirables : • Eruptions cutanées, • Bouffées vasomotrices, • Hyperhidrose, • Vomissements, • Malaises, insomnies
Panax ginseng • Adaptogène¹	Neurotransmission • Inhibiteur SERT, NET, DAT Régulation de l'axe HPA Activation de la neuroplasticité Effet anti-inflammatoire	Effets indésirables : • Légers et réversibles • Nausées, diarrhée, euphorie, insomnie, maux de tête, hypertension, hypotension, myalgie, saignements vaginaux Interactions : • Caféine : risque d'hypertension • Warfarine : risque de thrombose • IMAO : virage maniaque • Hypoglycémifiants : risque d'hypoglycémie •

Ginkgo Biloba • Neuroprotecteur	Neurotransmission • Inhibiteur MAO • Inhibiteur SERT, NET, DAT • Augmentation de la libération de : 5-HT, NA, GABA, Ach. Effet anti-oxydant Effet anti-inflammatoire	Effets indésirables : Peu intenses Maux de tête, des palpitations cardiaques, troubles gastro-intestinaux (constipation), réactions cutanées allergiques Interactions : Inhibiteur cytochrome CYP2C9 et inducteurs du CYP2C19 Eviter avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires
Bourache • Anxiolytique	Effet anti-oxydant Effet anti-inflammatoire	Effet indésirable : Aucun répertorié, mais études insuffisantes
Brahmi ou Bacopa • Adaptogène	Neurotransmission : • Stimulation NA • Rééquilibrage de la balance GABA/Glu Effet anti-oxydant	Effet indésirable : Aucun répertorié.
Mimosa • Anxiolytique Améliore le sommeil	Neurotransmission : • Inhibition SERT et NET Activation de la neuroplasticité	Effet indésirable : • Aucun répertorié • Marge thérapeutique élevée
Rose • Adaptogène	Neurotransmission : • Inhibiteur MAO : 5-HT, NA, DA • Augmentation de la libération de : 5-HT, NA, GABA, Ach. • Régulation de la balance GABA/Glu • Libération de neuropeptides Régulation de l'axe HPA	Effets indésirables : • Rare • Etourdissement, troubles gastro-intestinaux, • Effet stimulant. Conseils : • A prendre le matin. • Eviter la prise concomitante de stimulants • Risque de virage maniaque
Magnolia • Ecorce • Anxiolytiques	Neurotransmissions : • Augmentation 5-HT, NA Effet anti-inflammatoire Effet anti-oxydant Activation de la neuroplasticité	Profil défini comme sûr mais études insuffisantes
Lavande • Sédatif • Anxiolytique	Neurotransmission : • Inhibition SERT • Diminution du Glutamate • Activation de la neuroplasticité	Profil défini comme sûr mais études insuffisantes

¹ augmente la résistance au stress, améliore les fonctions cognitives

b. Compléments nutritionnels

La nutrition est connue pour être un déterminant de la santé mentale. Toutefois si l'impact de la malnutrition est connu, l'impact bénéfique que peuvent avoir les différents éléments nutritifs sur la santé mentale restent encore méconnus.

Plusieurs études décrivent un effet protecteur de plusieurs éléments nutritifs, en revanche concernant un effet curatif, dans la plupart des cas les résultats sont contradictoires. Les études sur les compléments alimentaires sont bien souvent de faible ou moyenne qualité et les conflits d'intérêts omniprésents.

Parmi les éléments nutritifs cités dans la littérature scientifique, seule la supplémentation en quelques minéraux et en quelques composés aux propriétés antioxydantes ont apporté des preuves d'un effet préventif et pour certains curatif.

La supplémentation en oligo-éléments magnésium et sélénium a un effet préventif et améliore les symptômes dépressifs. D'autres nutriments ont montré une efficacité tel que l'acétyl-L-carnitine, les probiotiques, les oméga 3 à 60% d'EPA (Acide Eicosapentaénoïque) et les vitamines A,C,D,E (52). Les mécanismes sont toujours en cours d'études, mais l'hypothèse avancée conclue à un effet anti-oxydant et anti-inflammatoire. Ces nutriments pourraient stimuler la production de monoamines, comme c'est le cas pour la vitamine D et certaines souches de probiotiques (53,54).

Le tryptophane et la S-adénosyl-L-méthionine (SAME) n'ont montré aucune différence significative d'efficacité par rapport à un placebo, lors d'études comparatives randomisées. De plus, ces nutriments sont pourvoyeurs d'interactions et d'effets indésirables. Ainsi, le tryptophane est susceptible d'engendrer un syndrome sérotoninergique, lorsqu'il est associé à des médicaments sérotoninergiques. Il est aussi susceptible d'accentuer la toxicité du lithium. Le SAME favorise les virages maniaques chez les patients bipolaires et réduit l'efficacité des médicaments antiparkinsoniens à base de L-Dopa (53,55).

3. Troubles anxieux

L'anxiété est régulièrement confondue avec la peur. Pourtant ces deux émotions, même si elles peuvent présenter des manifestations communes, restent différentes sous plusieurs aspects. La peur est une émotion dont l'objectif est de préserver l'individu d'une menace avérée, tandis que l'anxiété est une émotion construite dont le but est de répondre à un danger potentiel. En conséquence, l'anxiété est souvent résumée à une peur anticipée, mais cette définition est réductrice. D'une part elle ne prend pas en compte le fait que la peur est toujours liée à un objet, alors que l'anxiété n'est pas liée à un objet spécifique. D'autre part, la peur est une émotion de courte durée qui ne dure que le temps de la menace, alors que l'anxiété est une émotion qui peut durer et être exprimée chroniquement.

L'anxiété est une émotion naturellement perçue comme désagréable, elle est cependant essentielle pour prévenir les dangers. Certains individus expriment plus fréquemment de l'anxiété, appelée anxiété trait ou tempérament anxieux. Cet état est à différencier de l'anxiété pathologique, si elle est mal vécue, au point d'être une entrave aux activités de la vie quotidienne (56,57).

1. **Epidémiologie.**

Les troubles anxieux sont les troubles psychiatriques les plus répandues, ils concerneraient 21% des adultes au cours de leur vie et 15% au cours de cette année. Cette forte prévalence s'explique par le fait que les troubles anxieux sont une famille regroupant quatre à six sous-types de troubles anxieux très hétérogènes, en fonction de la classification utilisée. La classification des troubles anxieux est sujet à de nombreuses controverses dans le monde scientifique, ce qui a conduit à l'exclusion du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) et du Trouble de Stress Post Traumatique (TPST) de la famille des troubles anxieux dans le DSM-5.

En observant la prévalence de chaque sous-type, il ressort que la phobie spécifique est le sous-type le plus répandu avec une prévalence comprise entre 4,7% et 11,6%. Celle-ci est suivie par le trouble anxieux généralisé dont la prévalence se situe entre 2,1% à 6%, puis du trouble d'anxiété sociale dont la prévalence est de 1,7% à 4,7%. Enfin les troubles les moins fréquents sont le trouble panique avec une prévalence entre 1,2% et 3% et l'agoraphobie dont la prévalence est comprise entre 0,6 et 1,8% (tableau X) (58).

Tableau X : Tableau résumant la prévalence des différents sous-types de troubles anxieux (58).

Sous-type de trouble anxieux		Prévalence
Troubles phobiques	Phobie spécifique	4,7% et 11,6%
	Trouble d'anxiété sociale	1,7% à 4,7%.
Trouble anxieux généralisé		2,1% à 6%,
Trouble panique		1,2% et 3%
Agoraphobie		0,6 et 1,8%.

La prévalence des troubles anxieux est deux fois plus élevée pour les femmes que pour les hommes.

Les troubles anxieux sont un problème de santé publique. En 2019, ils sont classés au huitième rang, des causes à l'origine d'une perte d'années de vie en bonne santé. Les troubles anxieux sont très handicapants, notamment car ils se manifestent généralement dans l'adolescence ou au début de l'âge adulte. En effet, en nombre d'années de vie en bonne santé perdues toutes causes confondues, les troubles anxieux se classent quatrième dans la classe d'âge des 15-24 ans et 6^{ème} dans la classe d'âge des 25-49 ans. De plus, ils sont souvent associés à des addictions (surtout au tabac et à l'alcool) et à la dépression. Ainsi, la part d'individus souffrant de troubles anxieux qui développent en plus une dépression, est estimé à 70-80%. En conséquence, le risque de handicap augmente et les troubles anxieux deviennent plus difficiles à traiter (58).

Durant la pandémie de la Covid-19, sur l'année 2020 une baisse de 16% du nombre de consultations aux urgences pour des signes d'anxiété est enregistrée, mais le nombre de consultations pour ce motif augmente dans le réseau SOS médecin, pour toutes les tranches d'âges. En 2022, le nombre de consultations pour troubles anxieux dans le réseau SOS médecins diminue pour toutes les classes d'âge, sauf celle des 18-24 ans. Dans cette classe d'âge les consultations pour troubles anxieux augmentent de 37% par rapport à la moyenne des années 2018 et 2019 (15).

Selon COVIPREV, au début de l'étude, la prévalence des troubles anxieux dans la population générale est de 27% contre 13.5% lors du baromètre de la santé mentale 2017. Par la suite, la prévalence baisse à 15% pour se rapprocher du seuil habituel. La rentrée marque une nouvelle augmentation, qui se poursuit jusqu'en janvier 2022 où la prévalence est estimée à 25%. La moyenne dans la classe d'âge des 18-24 ans est de 20.4% avec un maximum de 30,1%, atteint lors du second confinement (15).

2. Etiologie.

Les troubles anxieux, comme le trouble dépressif sont polyfactoriels. Ils surviennent lorsque que les facteurs propres à l'individu comme la génétique, ses dispositions psychologiques et ses antécédents, rencontrent des facteurs environnementaux favorables au développement de la pathologie. Parmi les facteurs environnementaux, les événements traumatisants lors de l'enfance, ou l'exposition chronique au stress, sont des facteurs de risque et de déclenchements majeurs.

D'autre part, le mode de vie est un facteur important. Ainsi, une alimentation déséquilibrée, la prise de certains médicaments, la consommation d'alcool et de drogues, favorisent le développement des troubles anxieux (58).

3. Signes cliniques et diagnostic (18,58)

L'anxiété pathologique se caractérise par une situation lors de laquelle, les soucis ou les symptômes physiques associées à l'anxiété, entraînent une détresse ou une altération importante du fonctionnement social et/ou professionnel.

- **Le trouble anxieux généralisé (TAG)**

Le trouble anxieux généralisé se caractérise par une appréhension excessive par rapport à plusieurs thèmes. Il se traduit par l'expression de symptômes d'anxiété difficilement contrôlable et persistant pendant plus de six mois. Cette anxiété entraîne une perturbation dans la vie quotidienne de l'individu. Pour le diagnostic, le médecin recherche trois symptômes persistant pendant plus de six mois parmi les symptômes suivants : la fatigue, l'irritabilité, les troubles de la concentrations et/ou de la mémoire, les troubles du sommeil, la tension musculaire. Les troubles du sommeil sont souvent au premier plan des symptômes rapportés (18,58) .

- **Le trouble panique (TP)**

Le trouble panique correspond à la répétition de crises de panique soudaines. Lors de cette crise, le patient exprime souvent une crainte de mort imminente, une peur de devenir fou car il ressent des palpitations, des vertiges, voire une sensation d'oppression ou d'étouffement, qui peut être accompagnée d'une gêne ou de douleurs thoraciques.

Des tremblements et de la paresthésie, c'est à dire des picotements dans les extrémités sont aussi fréquemment rencontrés. Une crise dure généralement entre 15 et 30 minutes.

La répétition de ces crises induit une crainte de l'apparition de nouvelles crises. A cause de l'imprévisibilité des crises, les patients changent de comportement afin d'éviter leur apparition, ce qui conduit le plus souvent à un isolement social. A terme, le ressenti d'un symptôme annonçant la survenue potentielle d'une crise, engendre une réaction anxieuse massive qui aboutit à une crise de panique. Le trouble panique est fréquemment à l'origine de l'agoraphobie (18,58).

- **L'agoraphobie**

L'agoraphobie est la crainte excessive des endroits dans lesquelles il est impossible de s'échapper. Si l'agoraphobie et le trouble panique sont fréquemment associés, ils sont deux troubles anxieux qui peuvent exister indépendamment l'un de l'autre. Pour prévenir la survenue d'une crise de panique, le patient évite ces lieux ou ne s'y aventure qu'en étant accompagné. Il y a donc un repli social et une anxiété anticipatoire qui se développe (18,58).

- **Les troubles phobiques**

Une phobie est une peur irrationnelle extrême et incontrôlée, en réponse à un stimuli qui peut être un objet ou une situation rationnelle ou non. Au cours du temps, l'individu développe une anxiété anticipée liée à la crainte de rencontrer l'objet de la peur, ou de se retrouver dans une situation redoutée. Comme pour les autres troubles anxieux, l'individu adopte un comportement d'évitement.

Les troubles phobiques se différencient selon la nature du stimulus. Les phobies spécifiques, sont liées à un objet ou un animal et se différencient de l'anxiété liée à une situation précise. Par exemple, l'anxiété sociale est la peur que son propre comportement entraîne un jugement négatif de la part d'autres individus (18,58).

4. Physiopathologie

1. Rappel physiologie circuit de la peur et de l'anxiété

Comme expliqué précédemment, les troubles anxieux sont des troubles multifactoriels complexes à appréhender et leur classification ne fait pas consensus au sein de la communauté scientifique. Cette absence de consensus est la conséquence d'une méconnaissance des mécanismes physiopathologiques. Cependant, des avancées ont pu être faites ces dernières années, grâce aux progrès de l'imagerie médicale. En revanche, ces avancées ont surtout contribué à confirmer que la physiopathologie varie d'un sous-type à l'autre, ainsi que d'un patient à l'autre (57).

Pour rappel, l'anxiété est une « peur anticipée » éprouvée lorsqu'une situation de danger se profile. De ce fait, les études d'imagerie se sont donc portées sur la recherche d'altérations dans le circuit neuronal de la peur (57).

Ce circuit comprend deux voies complémentaires. La première vise à répondre à l'urgence et fait d'abord intervenir les structures sous-corticales et limbiques, mais aussi des structures effectrices, afin qu'elles exécutent un comportement prédéfini et conditionné : la fuite, le combat ou la soumission. L'amygdale est la structure centrale de cette voie. Elle reçoit les informations sensibles directement du thalamus et c'est elle qui induit la réponse conditionnée et immédiate de peur, dans l'attente de l'analyse et de la décision de la structure préfrontale (57,59).

En parallèle, le thalamus communique les informations sensibles par l'intermédiaire des aires sensibles secondaires au cortex préfrontal. Le PFC produit une analyse de la situation, anticipe et décide de réprimer la réponse conditionnée ou de l'amplifier. Le VLPFC intervient dans l'extinction de la peur primaire exprimée par l'amygdale, tandis que le cortex cingulaire antérieur intervient dans les peurs anticipées, mais aussi dans l'extinction. Il est donc essentiel à l'anxiété (57,59).

D'autres structures appartenant à ce réseau de la peur peuvent intervenir, comme l'hippocampe, l'insula et les noyaux accumbens. L'hippocampe est mobilisé lorsque les stimuli rappellent un événement vécu afin d'extraire la valence émotionnelle liée à cet événement. L'insula intervient dans le sentiment de l'anxiété et son ressenti. Par exemple, une situation lors de laquelle des symptômes associés à l'anxiété sont éprouvés comme la tachycardie, la sueur, les tremblements, l'insula les perçoit et active l'amygdale (57).

2. Modification des connexions et des réseaux cérébraux

Plusieurs études d'imagerie ont relié les troubles anxieux à des anomalies du circuit de la peur. Ces anomalies sont aussi bien fonctionnelles que structurelles.

Ainsi, les études fonctionnelles ont mise en évidence une hyperactivité de l'amygdale et de l'insula, indépendamment du sous-type de troubles anxieux. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement des neurones du noyau basolatérale de l'amygdale responsables de l'attribution de la valence positive ou négative à un événement. L'individu a tendance à attribuer une valence négative aux événements avec comme conséquence une prédominance des comportements de fuites, d'évitement et d'anxiété.

Seulement, les recherches ont aussi mis en évidence, que l'hyperactivité de ces zones est associée à des variations d'activité dans d'autres structures de ce circuit. Or ces dysfonctionnements supplémentaires sont différents selon le sous-type et la gravité. Cette cartographie est d'autant plus difficile que les troubles anxieux sont fréquemment associés à d'autres troubles comme la dépression (Tableau X) (58,60).

Tableau XI : Tableau résumant les altérations dans chaque sous-type d'anxiété (59,60).

Sous type	Activité	Connexions	Structurelles
TAG	Amygdale, l'hippocampe, PFC (dont CCA), aire tegmentale ventrale, thalamus, striatum, Baisse de l'activité inhibitrice du PFC ventro-latéral sur l'amygdale	Entre l'amygdale, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur	L'amygdale, l'hippocampe, gyrus temporal supérieur, PFC, hypothalamus, thalamus Noyaux gris centraux
Trouble panique	Au repos : changements d'activité dans le thalamus, ainsi que dans les lobes frontaux et temporaux	Altération de la substance blanche dans le CCA.	PFC (orbitofrontal, CCA). Lobe temporal dont l'amygdale et l'insula Hippocampe Noyaux gris centraux (noyau caudé) Tronc cérébral
Agoraphobie	Hyperactivation du striatum ventral et de l'insula lors de stimuli lié à l'agoraphobie	NON DECRIT	PFC (orbito-frontal)

Troubles phobiques	<u>Trouble d'anxiété sociale :</u> Hyperactivité de l'amygdale et perturbations observées du PFC (dont ACC et VmPFC), du striatum, et de l'insula selon la situation. <u>Phobies spécifiques :</u> Hypersensibilité de l'amygdale, du ACC et de l'insula en réponse aux stimuli associées à l'objet de la phobie.	NON DECRIT	NON DECRIT
---------------------------	--	------------	------------

Si la cartographie des altérations de chaque sous-type ne se superposent pas, elles se chevauchent. Certaines structures étant altérées dans plusieurs sous-types : l'amygdale, le PFC, l'insula, hippocampe, NGC, par exemple (60).

Or, si l'altération de ces structures et de leur activité, explique les réactions anxieuses et la peur pathologique, elles expliquent aussi que ces symptômes soient fréquemment associés à d'autres symptômes, comme les troubles de la concentration, de la mémoire et de l'exécution.

En effet, il s'avère que plusieurs de ces zones jouent le rôle de carrefour dans plusieurs grands réseaux cérébraux fonctionnels.

Corroborée par des études d'imagerie fonctionnelles, cette nouvelle hypothèse propose que les symptômes seraient le résultat d'altérations touchant principalement les réseaux de l'attention et des émotions, les réseaux d'attention ventrale, de saillance, le CEN et le DMN.

Dans les troubles anxieux les réseaux de l'attention ventrale et de saillance sont hyperactifs, avec pour conséquence une sensibilité accrue aux stimuli considérés comme menaçants. Des études mettent en évidence des altérations dans le fonctionnement du réseau de saillance dans le TAG, le TOC et le trouble d'anxiété sociale. Pour rappel, l'insula et le cortex cingulaire participent à ce réseau et la fonction de ce réseau est d'agir en commutateur entre le DMN, le réseau de l'introspection et le CEN, le réseau de la cognition orienté vers l'extérieur.

La surestimation des menaces induit une sur-sollicitation du réseau de saillance, qui engendre des interruptions dans l'exécution des processus cognitifs effectués par le CEN. L'excès de menaces perçues bloque le processus d'adaptation permanente de l'individu. Il bloque l'évaluation du comportement actuelle, avec pour conséquence des difficultés à déterminer le nouveau comportement à adopter. En parallèle la suractivation du réseau de saillance conduit aussi à l'interruption du fonctionnement du DMN, ce qui explique la baisse constatée du DMN dans ce type de trouble (61).

Des connexions altérées entre les structures majeures qui composent ce réseau ont aussi été rapportées. Ce dysfonctionnement est l'une des causes du dysfonctionnement de la régulation émotionnelle (4).

Cette théorie stipule elle aussi, que l'hétérogénéité des symptômes entre les différents sous-types et entre les patients, s'explique par des profils variables d'altération des structures appartenant aux différents réseaux (Figure 13).

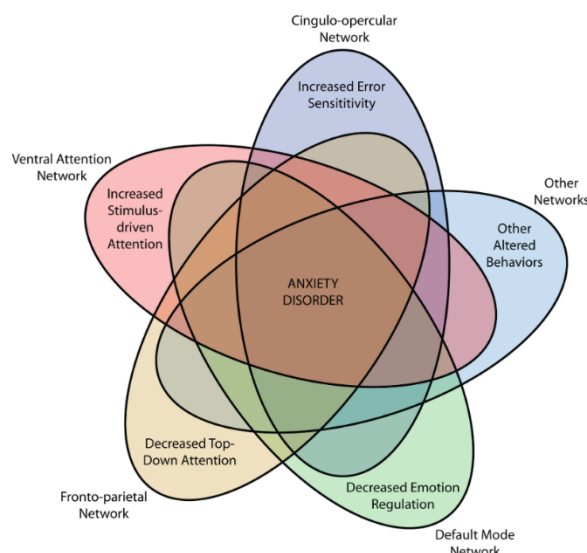


Figure 12: Schéma illustrant la relation entre les symptômes d'anxiété et les patterns d'altération des réseaux cérébraux (4).

3. Neurotransmission

Le traitement des troubles anxieux repose sur l'utilisation des antidépresseurs de la classe des ISRS et des IRSNA. Il y a encore quelques années, les benzodiazépines étaient les substances les plus prescrites pour traiter ces troubles. Si l'implication des monoamines et du GABA dans la physiopathologie ne fait aucun doute, elle reposait sur des données empiriques. Aujourd'hui, les observations par IRM, permettent de mieux comprendre les perturbations des neurotransmissions dans les structures cérébrales impliquées dans les troubles anxieux.

Plusieurs études décrivent un excès de neurotransmissions sérotoninergique et dopaminergique dans plusieurs structures. Par exemple, une concentration élevée de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique), le principal métabolite de la sérotonine a été mesurée dans les urines des patients atteints de TAG (62). De plus, une faible activité de SERT a été mesurée dans l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus (63).

En revanche, aucune étude ne met en évidence un excès de neurotransmission noradrénergique, hormis lors d'une crise de panique. Pourtant, les troubles anxieux se caractérisent par une faible augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui le signe d'une moindre activation du système parasympathique et d'une prédominance du système sympathique.

Ces anomalies affectant les neurotransmetteurs sont étroitement liées à des altérations de l'expression des récepteurs.

L'excès de sérotonine expliquerait le phénomène de désensibilisation des récepteurs 5HT_{1A}, observé dans des structures du circuit de l'anxiété, comme le cortex orbitofrontal, le raphé dorsal, l'insula et l'amygdale. Or, le récepteur 5HT_{1A} a des propriétés anxiolytiques. En parallèle de la réduction du nombre de récepteurs 5HT_{1A}, une augmentation de l'expression du nombre de récepteurs aux effets anxiogènes 5HT_{2A} et 5HT_{2C}, a été mesurée dans plusieurs structures comme le cortex préfrontal et les lobes temporaux (62).

Les neurotransmissions étant interconnectées et interdépendantes, le dysfonctionnement de la neurotransmission sérotoninergique se répercute sur l'activité dopaminergique qui augmente, et l'activité gabaergique, qui diminue.

D'une part, un phénomène de désensibilisation affecte les autorécepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum, le tronc cérébral et les structures limbiques dont l'amygdale. Les capacités de prise de décision et la motivation sont diminuées (63).

D'autre part, des neurones gabaergiques, appelés neurones CRF/GABA, servent à moduler la réponse anxieuse. En cas de stress, ils activent les structures effectrices comme le locus coeruleus (système sympathique) et l'hypothalamus (système neuro-hormonale) (64). Or ces neurones sont sensibles à l'activité des récepteurs 5HT_{2C}.

L'accroissement du nombre de récepteurs 5HT_{2C} et la désensibilisation des récepteurs GABA-A, a pour effet d'abaisser le tonus inhibiteur gabaergique qui s'exerce sur les structures effectrices et en particulier sur le locus coeruleus.

En réponse, l'activité noradrénergique augmente. Sur une longue durée, un remodelage des microcircuits de l'amygdale basolatérale s'opère, ce qui serait à l'origine du biais négatif, qui est l'attribution erronée d'une valence négative à un événement neutre, ce qui amplifie l'anxiété (Figure 14) (63,65).

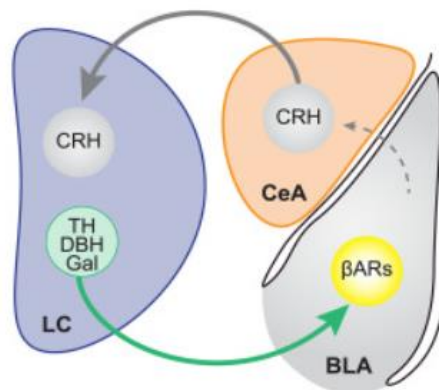


Figure 13: Schéma illustrant la relation entre l'amygdale et le locus coeruleus.

BLA : Amygdale basolatérale ; CeA : amygdale centrale ; CRH : corticotropin-releasing hormone ; DBH: dopamine beta-hydroxylase ; Gal: galanin ; LC : Locus Coeruleus ; TH: tyrosine hydroxylase ; βARs: β-adrenergic receptors.

Les neurones CRF/GABA régulent les comportements anxieux et l'apprentissage de la peur. A l'état basal, ils exercent une activité anxiolytique en maintenant une inhibition gabaergique sur les structures cérébrales impliquées dans la réponse au stress. Lorsqu'ils sont activés à cause d'un stress, ils sécrètent des neuropeptides comme le CRF, la dynorphine ou la neurotensine. Ces neuropeptides activent les structures effectrices comme le locus coeruleus (système sympathique) et l'hypothalamus (système neuro-hormonale)(59). Sur longue période, la baisse du tonus inhibiteur gabaergique sur le locus coeruleus impacte en retour l'activité du noyau basolatéral de l'amygdale. Sur une longue durée un remodelage des microcircuits de l'amygdale s'opère par l'intermédiaire des récepteurs beta-adrénergiques. Ce remodelage consolide la réponse anxieuse et renforce le biais cognitif négatif (50)(58)

En plus des neuropeptides, les endocannabinoïdes, des neurotransmetteurs dérivés des acides gras oméga-3, ont été identifiés comme des modulateurs de l'anxiété. Ces substances sont l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG). Elles sont sécrétées dans une synapse, par le neurone post-synaptique et se fixe sur le récepteur CB1 présynaptique, afin de limiter la libération du neurotransmetteur principale. Le stress chronique diminue la disponibilité de ces

substances. Lors d'expériences animales, le blocage de leur synthèse a provoqué de l'anxiété, tandis que l'administration d'oméga-3 a diminué le niveau d'anxiété (66) .

Aujourd'hui, la connaissance sur l'implication des neurotransmetteurs dans la physiopathologie des troubles anxieux évolue, avec la découverte de l'implication de nouveaux neurotransmetteurs comme l'histamine, l'acétylcholine et d'autres neuropeptides tel que la substance P.

4. Autres hypothèses physiopathologiques

D'autres hypothèses portant sur les causes des troubles anxieux sont à l'étude. L'anxiété étant étroitement liée au stress chronique, il est supposé que des mécanismes similaires à ceux impliqués dans le développement du TDC, contribuent aussi à l'apparition des troubles anxieux.

Des concentrations élevées de marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive et l'IL-6 ont été mesurées dans plusieurs troubles anxieux : le trouble panique, l'agoraphobie et le trouble d'anxiété généralisé. Ces données suggèrent que les troubles anxieux sont associés à un état inflammatoire. Or les zones incriminées dans les troubles anxieux comme l'hippocampe et le cortex préfrontal sont connus pour être sensibles à la neuroinflammation comme c'est le cas pour le TDC (67).

En revanche contrairement au TDC, il n'a pas été mesuré de différence significative de concentrations sanguines de BDNF, entre les sujets sains et les sujets atteints de troubles anxieux. D'autres recherches sont nécessaires, car les modèles précliniques mettent en évidence une altération de la neuroplasticité. D'autres neurotrophines pourraient être impliqués.

L'implication de l'axe HPA même si elle est probable, reste méconnue à cause d'un manque d'études (68) .

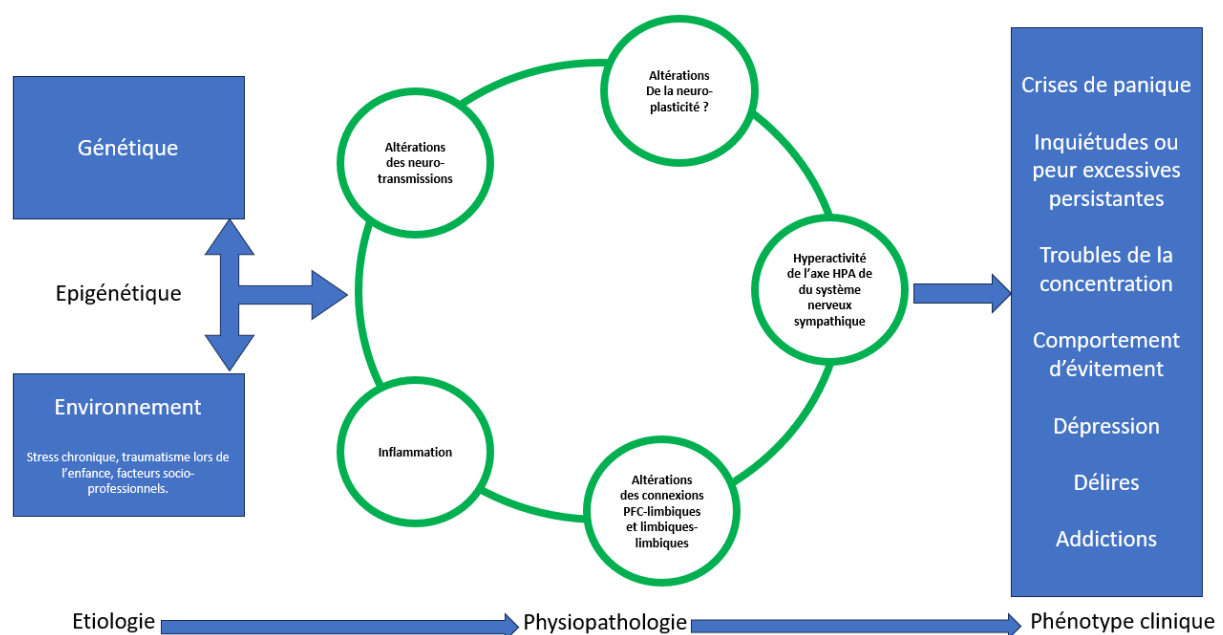


Figure 14: Schémas résumant la physiopathologie des troubles anxieux (Fait par Kevin Bodin-Poquin)(4,59,62,65).

La physiopathologie des troubles anxieux résulterait d'un ensemble d'altérations, incluant au moins des déséquilibres dans les neurotransmissions, un état inflammatoire de bas grade, et probablement un dysfonctionnement de l'axe HPA. A l'échelle supérieure, des anomalies structurelles et fonctionnelles variables selon le sous type s'observent et participent à la symptomatologie spécifique de chaque trouble (Figure 15).

5. Prise en charge

1. Les traitements pharmacologiques (69)

Les psychotropes prescrits en phase aigüe sont les anxiolytiques. En traitement de fond les psychotropes à privilégier sont les antidépresseurs. En complément, des bêtabloquants peuvent être prescrits si les symptômes physiques liés à la suractivation du SNA sont mal tolérées (sudation excessive, tremblements et tachycardie (69).

Le taux de rechute à deux ans est d'environ 20 %, tandis que des études récentes estiment à seulement 39% la probabilité de guérison à deux ans des patients atteints de TAG.

a. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont utilisés comme traitement de fond bien que leur délai d'action soit de 4 à 8 semaines. Paradoxalement, ces antidépresseurs ont même un effet anxiogène durant les premières semaines. Une hypothèse avance que cette anxiété paradoxale est provoquée par l'activation des récepteurs 5HT_{2C}, qui subiraient ensuite une désensibilisation (69).

b. Les anxiolytiques

La part de Français prenant régulièrement des anxiolytiques s'élève à 10%. Les anxiolytiques constituent une famille thérapeutique très hétérogènes comprenant les benzodiazépines, la buspirone et l'hydroxyzine.

Certains anxiolytiques induisent effet sédatif, c'est le cas pour les benzodiazépines et l'hydroxyzine. L'effet anxiolytique intervient rapidement, mais la dose anxiolytique est proche de la dose sédatrice, ainsi l'effet sédatif s'observe souvent en début de traitement. Par la suite, un phénomène de compensation se mettant en place.

La buspirone n'induit pas d'effet sédatif, mais le délai d'action est de l'ordre de la semaine (18,69).

- **Les benzodiazépines (70)**

Tableau XII : Contre-indications et effets indésirables des benzodiazépines anxiolytiques (18,70).

Alprazolam, Bromazépam, Clorazépate, Clobazam, Clotiazépam, Lorazépam, Oxazépam, Diazépam	
Contre-indication	Effets indésirables
<u>Absolues</u> : Hypersensibilité connue, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique (à l'exception de l'oxazépam), syndrome d'apnées obstructives du sommeil non traité par pression positive continue (PPC) Myasthénie <u>Relatives</u> : Grossesse et allaitement, insuffisance rénale, antécédent de troubles addictifs, antécédent de réactions paradoxales	<u>Troubles de la mémoire</u> <u>Syndrome de sevrage et rebond</u> <u>Psychiatrique</u> : Dépendance aux benzodiazépines, troubles du comportement (comportement inhabituel, agressif ou automatique suivi d'amnésie) <u>Crises convulsives en cas de sevrage trop rapide</u> A forte dose : incoordination motrice (maladresse, voire syndrome cérébelleux ou ébriété)

Les benzodiazépines sont la classe d'anxiolytiques la plus prescrite. Ces substances sont des agonistes des sites modulateurs du récepteurs GABA-A, elles diminuent l'excitabilité neuronale. Cela se traduit par des effets anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants, amnésiants, myorelaxants et orexigènes (Tableau XII).

Ce sont les anxiolytiques les plus puissants, mais cette efficacité présente un profil de sécurité contrasté. En effet, elles sont pourvoyeuses de nombreux effets indésirables et font l'objet d'un mésusage voir parfois, d'un usage criminel. L'utilisation régulière sur une longue période induit un phénomène de tolérance, à l'origine d'une perte rapide d'efficacité, d'une dépendance, ainsi que d'un sevrage à l'arrêt du traitement (Tableau XII).

Paradoxalement, les benzodiazépines ont un effet désinhibiteur qui parfois déclenche une agitation et des réactions violentes.

L'association avec d'autres substances sédatives et tout particulièrement l'alcool, potentialise ces effets indésirables. La principale conséquence est une dépression du SNC, qui peut conduire au coma et à la mise en jeu du pronostic vital. Pour rappel, le flumazénil est l'antidote des benzodiazépines.

Afin de réduire le risque lié à l'usage des benzodiazépines, les autorités ont tenté de restreindre leur utilisation en inscrivant dans la loi l'interdiction de prescrire ces substances au-delà de douze semaines, ainsi que l'interdiction du renouvellement, obligeant ainsi, les médecins à réévaluer la pertinence du traitement plus fréquemment.

En parallèle, les patients doivent être informés dès la première prescription, du caractère transitoire du traitement, des risques liés à la conduites automobile, ainsi que des risques associés à l'usage concomitant d'alcool. De plus, les patients doivent être informés que l'arrêt doit s'effectuer progressivement et sous contrôle médical, afin d'éviter le syndrome de sevrage.

Les autorités de santé appellent à plus de prudence, en limitant la durée de prescription et en effectuant une titration lors de l'instauration.

Malgré tout, les trois quarts des patients prenant des benzodiazépines, en prennent sur une durée supérieure à six mois et au-delà de 70 ans, une personne sur deux se voit prescrire de façon prolongée des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques (18,70).

- **Les antihistaminiques**

L'hydroxyzine est un antagoniste des récepteurs H1 à l'histamine centraux et périphériques. Elle présente l'avantage d'agir rapidement sans induire de dépendance. En revanche, elle n'induit qu'un effet anxiolytique mineur. De plus c'est une substance anticholinergique et torsadogène (Tableau XIII) (69,71).

Tableau XIII : Contre-indications et effets indésirables de l'hydroxyzine (18,69,71).

Hydroxysine	
Contre-indication	Effets indésirables
<u>Hypersensibilité connue</u>	<u>Sédation</u> : baisse de la vigilance, somnolence diurne
<u>Stade précoce de la grossesse</u>	<u>Effets anticholinergiques</u>
<u>Glaucome à angle fermé</u>	<u>Torsadogène</u>
<u>Adénome prostatique</u>	
<u>QT long</u>	

- **La Buspirone**

Tableau XIV : Contre-indications et effets indésirables de la buspirone (72).

Buspirone	
Contre-indication	Effets indésirables
Hypersensibilité connue	Vertiges, sensation d'ébriété
Association à un IMAO	

La buspirone est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergique 5HT_{1A}. L'effet anxiolytique de la buspirone n'est observable qu'après 10 à 15 jours de traitement. Elle présente toutefois l'avantage de ne pas induire de pharmacodépendance, ni de sédation. Les principaux effets indésirables sont des vertiges et une sensation d'ébriété. Cependant, ces effets indésirables s'observent généralement lors de la phase d'initiation et ils sont transitoires. Etant métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A4), la co-prescription avec un inhibiteur ou un inducteur de cette isoforme doit faire l'objet d'une vigilance accrue (Tableau XIV) (72).

2. Stratégie thérapeutique des différents troubles anxieux

La prise en charge des troubles anxieux vise à restaurer l'état de santé psychologique et social de l'individu, en réduisant l'intensité et la fréquence de l'anxiété. Elle commence par l'adoption d'une bonne hygiène de vie : une alimentation équilibrée, l'arrêt des substances psychoactives

(café, tabac, alcool et autres), la pratique régulière d'une activité physique et d'exercices de relaxation (58).

Malgré une bonne hygiène de vie, les troubles anxieux peuvent persister. Dans ce cas, la psychothérapie est recommandée en première intention. Il s'agit principalement de thérapies cognitivo-comportementale. Ces thérapies servent à lutter contre les croyances négatives et à désensibiliser le patient aux stimuli anxiogènes.

Le recours aux traitements pharmacologiques, et principalement aux psychotropes, peut toutefois s'avérer nécessaire.

a. Le trouble anxieux généralisé (18)

Le traitement de fond consiste en la prescription d'antidépresseurs de type ISRS ou IRSNA pendant 6 à 12 mois (Figure 16).

Dans ces familles d'antidépresseurs, seuls la paroxétine, l'escitalopram, duloxétine et la venlafaxine ont une AMM. La buspirone peut aussi être utilisée, mais elle n'est pas indiquée en première intention. En complément, une éducation thérapeutique est recommandée, car elle permet au patient d'adopter de bonnes habitudes d'hygiène de vie.

Le recours au traitement pharmacologique de crise doit être ponctuel et réservé aux situations d'anxiété intense et invalidante.

Seules les benzodiazépines anxiolytiques d'action rapide doivent être prescrites dans cette situation. En revanche, dans le cas d'une instauration de traitement par antidépresseurs, elles peuvent être prescrites en continu, le temps que les antidépresseurs induisent leur effet.

L'hydroxyzine est une alternative aux benzodiazépines, cependant elle doit être utilisée selon les mêmes conditions (Figure 15).

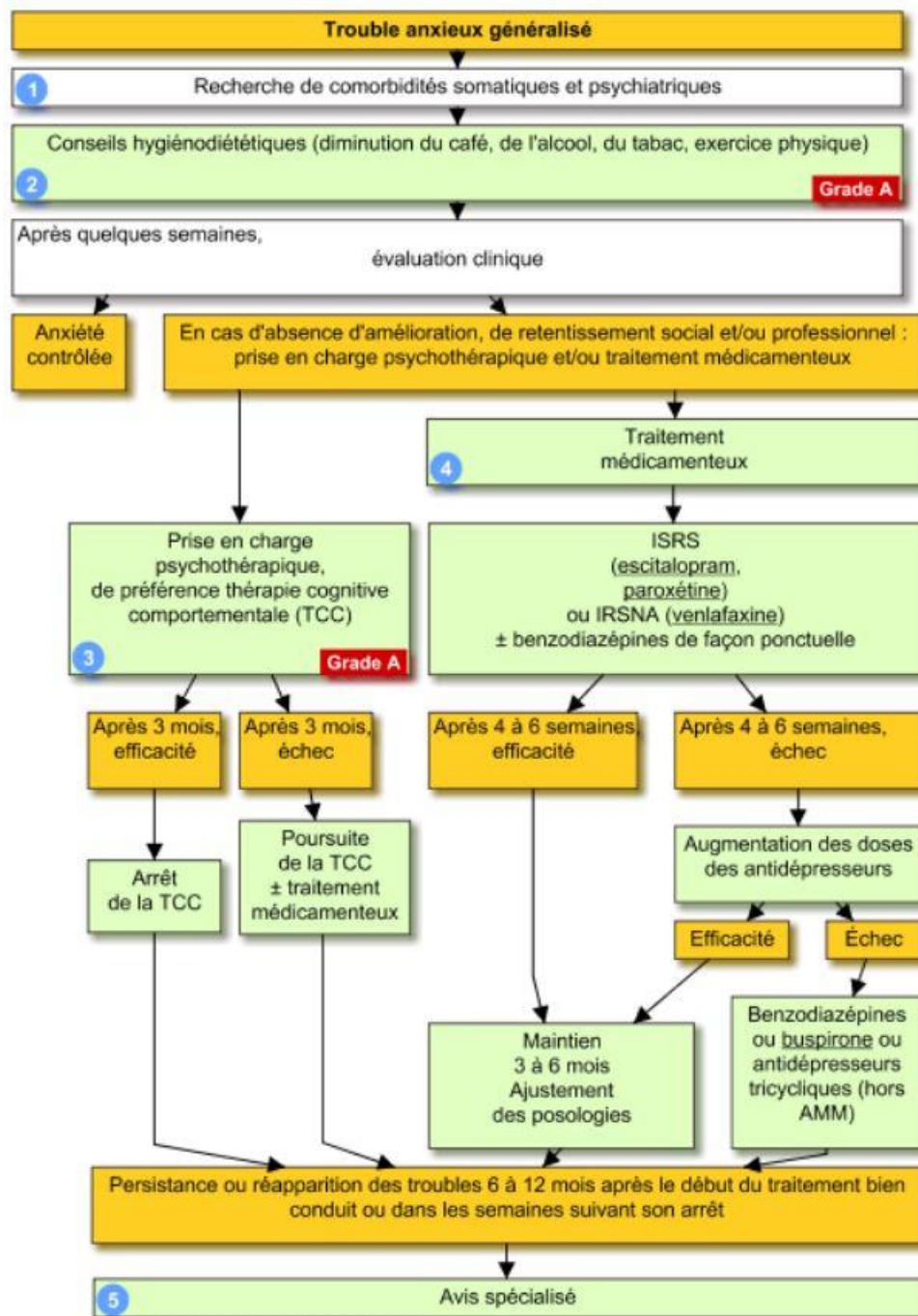


Figure 15: Algorithme de prise en charge du TAG (73).

b. Le trouble panique (18)

Les complications du trouble panique sont le suicide, les addictions et l'isolement social résultant des comportements d'évitements.

Le traitement est le même que pour le trouble anxieux généralisé, à la différence que la stratégie de TCC est différente. En effet, la thérapie consiste à exposer le patient aux stimuli angoissants, afin d'induire une désensibilisation aux manifestations physiques de l'anxiété. L'utilisation de méthodes de relaxation ou de méditation est également importante. Les antidépresseurs ayant une AMM dans le traitement du trouble panique sont la paroxétine, l'escitalopram, le citalopram, et la sertraline. La clomipramine dispose également de l'AMM (Figure 16).

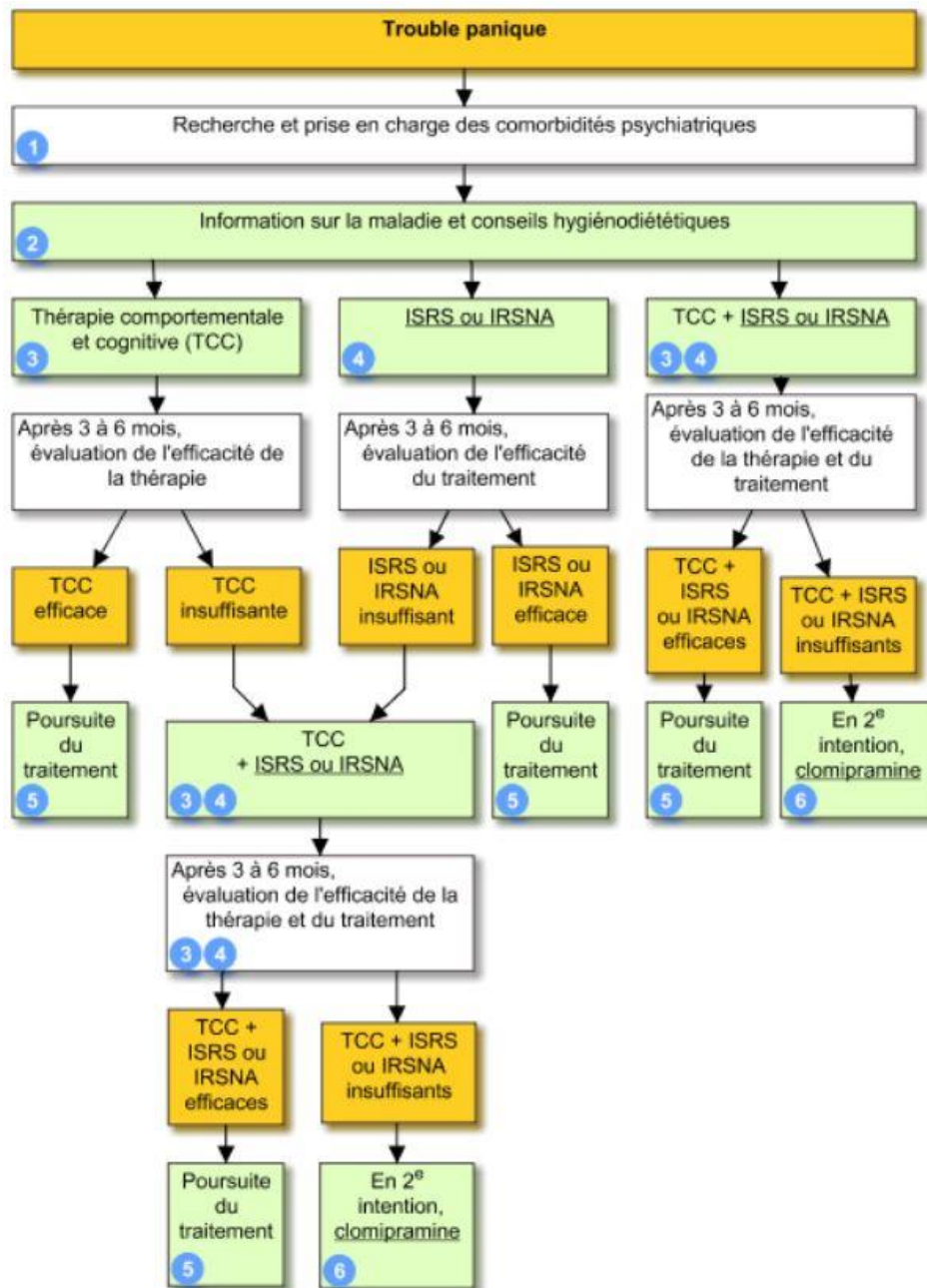


Figure 16: Algorithme de prise en charge du trouble panique (74).

c. Les troubles phobiques (18)

Comme pour les autres troubles anxieux, la TCC est recommandée en première intention. Dans le cas d'une phobie spécifique, le patient est exposé graduellement à l'objet de sa phobie. En complément, une stratégie de restructuration cognitive est dispensée, ainsi le patient apprend à identifier et modifier ses croyances et ses automatismes.

Le traitement de l'anxiété sociale repose sur le même principe de désensibilisation et de restructuration. Les TCC de groupes sont efficaces pour désensibiliser les patients, car grâce à des jeux de rôles, elles exposent le patient à un public. Ces techniques renforcent aussi l'affirmation de soi.

Les traitements pharmacologiques n'ont pas leur place dans le traitement des phobies spécifiques, à l'exception des anxiolytiques s'ils sont utilisés ponctuellement en cas de crise importante.

En revanche, l'utilisation des antidépresseurs est possible dans le trouble d'anxiété sociale sévère, car ils ont prouvé leur efficacité pour diminuer l'anxiété anticipatoire et les réactions émotionnelles, lors de l'exposition à des stimuli angoissants. Les substances disposant d'une AMM sont la paroxétine, l'escitalopram, la sertraline et la venlafaxine. Elles sont prescrites pour une durée de 6 à 12 mois.

3. **Les traitements alternatifs**

Les traitements alternatifs de l'anxiété sont principalement la phytothérapie et la micronutrition.

a. Phytothérapie et aromathérapie

Plusieurs plantes sont utilisées traditionnellement sans que leur mécanisme d'action exacte ne soit connu. L'effet sédatif de la passiflore et de la valériane serait responsable de leur efficacité. Les plantes adaptogènes sont particulièrement intéressantes. Elles sont capables d'améliorer la résistance au stress et d'en réduire les effets néfastes (Tableau XV) (50,51).

Tableau XV : Tableau résumant les propriétés pharmacologiques et les risques des plantes médicinales et huiles essentielles ayant des propriétés anxiolytiques (50,51).

Plante	Propriétés/Mécanisme d'action	Sécurité
Valériane	Sédatif • Probablement lié à une stimulation de la neurotransmission gabaergique • L'effet ne s'observe qu'après deux à quatre semaines de traitement	Déconseillé : • Individus atteints de troubles hépatiques. • Association avec les médicaments à marge thérapeutique étroite • Association avec de l'alcool.
Passiflore	Sédatif et régule le rythme cardiaque	Bonne tolérance Interaction : • Eviter l'association avec les médicaments allongeant le QT.
Aubépine	Régularise la pression artérielle Effet bradycardisant.	Interaction : • Eviter la prise concomitante de digoxine • Prudence avec les anti-hypertenseurs
Mélisse	Anxiolytique, sédatif, neuroprotecteur Neurotransmission : • Inhibiteur MAO-A : 5-HT, NA • Stimulation de la neurotransmission cholinergique • Régularise le cycle GABA/Glutamate	Effets indésirables : • Occasionnels Maux de tête, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Lavande (Huile essentielle)	Sédatif, anxiolytique Neurotransmission : • Inhibition SERT • Régularise le cycle GABA/Glutamate Neuroplasticité	Profil sûr mais études insuffisante
Rhodiole	Anxiolytique Psychostimulante,	Aucun effet indésirable et aucune interaction mentionné dans la base de données Hédrine
Eleuthérocoque	Améliore immédiatement les performances physiques et les difficultés de concentration.	Déconseillée : • Hypertension artérielle • Femme enceinte ou allaitante • Moins de 12 ans
Safran	Anxiolytique, anti-inflammatoire Neurotransmission : • Inhibiteur MAO : 5-HT, NA, DA • Stimulation de la neurotransmission cholinergique • Régularise le cycle GABA/Glutamate Neuroplasticité Neuroendocrinien Anti-oxydant Anti-inflammatoire	Effets indésirables : • Eruptions cutanées, bouffées vasomotrices, hyperhidrose, vomissements, malaises, insomnies

b. La nutrition

La prise en charge initiale des troubles anxieux passe par le respect de règles hygiéno-diététiques avec en premier, une alimentation équilibrée et adaptée. D'après plusieurs études, le régime méditerranéen est le régime le plus adapté. Il semblerait que l'apport d'oméga-3 par la consommation poissons gras et les noix amélioreraient les symptômes, grâce à leur action antioxydante et anti-inflammatoire. Une supplémentation est possible en EPA et DHA (75).

Les polyphénols constituent aussi des nutriments à privilégier car ce sont des prébiotiques nécessaires au fonctionnement des bactéries de la flore commensale.

Or pour rappel, cette flore commensale intervient dans la lutte contre les agents pathogènes et la perturbation de celle-ci peut conduire à un syndrome inflammatoire de bas grade dans tout l'organisme, y compris dans le cerveau. De nombreuses études ont relevé que le rétablissement du microbiote par l'apport de bonnes bactéries a un effet anxiolytique et antidépresseur. Seulement l'apport de bactérie n'est jamais sans risque, en particulier chez les patients très affaiblis ou immunodéprimés. Les risques potentiels associés à la prise de probiotiques sont les infections opportunistes, la facilitation des résistances bactériennes et le déclenchement d'un état pro-inflammatoires, pouvant engendrer une pathologie auto-immune (76).

Les oligo-éléments interviennent dans la réponse à l'anxiété. Le magnésium et le zinc sont indiqués dans les troubles anxieux, en particulier en cas de manifestations d'irritabilité et de spasmes. Le magnésium intervient dans la réalisation de 600 réactions enzymatiques, or à ce jour la consommation de magnésium diminue. Le zinc est lié à une perturbation de la perméabilité intestinale, ainsi une carence en zinc est susceptible de favoriser l'inflammation de bas grade et *in fine* les troubles anxieux.

Les vitamines ayant un effet antioxydant ou un effet anti-inflammatoire comme les vitamines A et D, pourraient améliorer les symptômes anxieux dans le cadre d'une supplémentation (76).

DEUXIEME PARTIE : L'ACTIVITE PHYSIQUE

L'OMS définit l'activité physique « *comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie. L'activité physique désigne tous les mouvements que l'on effectue notamment dans le cadre des loisirs, sur le lieu de travail ou pour se déplacer d'un endroit à l'autre* » (77).

L'activité physique est donc un terme générique qui regroupe plusieurs pratiques physiques, s'effectuant selon différentes modalités avec des objectifs divers.

L'exercice physique comme l'activité sportive sont des formes d'activités physiques. En effet, l'exercice physique est une activité physique planifiée et répétitive sans cadre particulier (78). Tandis que l'activité sportive est un exercice physique qui s'effectue dans un cadre précis avec des règles et des infrastructures bien définies, souvent à but de loisirs ou de compétition (78).

L'activité physique adaptée est la pratique de mouvements corporels dans le cadre notamment d'exercices programmés par un professionnel. Il adapte le programme d'activités physiques à la pathologie, à l'état de santé, à la condition physique, aux risques, aux capacités et aux envies du patient. L'activité physique adaptée a des objectifs différents de la rééducation (79).

L'activité physique peut s'effectuer selon différentes modalités en fonction des objectifs attendus. Il est aussi possible de catégoriser l'activité physique en fonction de l'intensité de l'effort et des effets qu'elle entraîne sur le corps. Elle dépend donc de la capacité physique du patient. Cette intensité est indirectement évaluée par l'essoufflement et par la mesure de paramètres physiologiques de l'individu comme la fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène. La mesure du volume d'oxygène maximal (VO_{2max}) consommé est la technique standard d'évaluation de l'effort. Il est possible de l'estimer par l'observation du niveau d'essoufflement de l'individu. A partir de la mesure de la VO_{2max} , il est possible d'estimer le nombre d'équivalent métabolique (*Metabolic Equivalent of Task*) qui correspond à une estimation du niveau de consommation d'énergie par rapport à la consommation d'énergie au repos (tableau XVI).

Il existe cinq niveaux d'intensité :

Tableau XVI : Equivalence entre niveau d'intensité de l'exercice, VO_{2max} et MET (76).

Intensité de l'exercice physique	VO_{2max}	MET
Très légère	< 37 %	< 2
Légère	37-45 %	2-2,9
Modéré	46-63 %	3-5,9
Intense	64-90 %	6-8,7
Très intense	> 91 %	> 8,8

VO_{2max} : Volume d'Oxygène Maximal; MET: Metabolic Equivalent of Task.

L'exercice physique peut aussi être sous-catégorisé en fonction de l'objectif recherché :

- Les **exercices d'endurance** : ils servent à améliorer la capacité cardio-respiratoire.

- Les **exercices de renforcement musculaire ou de résistance** : ils augmentent la force, la puissance et l'endurance musculaire.
- Les **exercices d'équilibre et d'assouplissement** : ils ont pour but d'améliorer la souplesse et la coordination des gestes.

1. Physiologie de l'exercice physique

1. Modifications sur l'organisme de l'activité physique

1. Physiologie de la contraction musculaire (80)

Il existe 600 muscles squelettiques dans le corps humain, ce qui permet de très grandes possibilités de mouvements. Lors du mouvement, plusieurs muscles squelettiques se contractent ou se relâchent de façon coordonnée afin d'effectuer un geste.

Les muscles squelettiques sont les seuls muscles du corps humain que l'individu peut contrôler volontairement. D'autres types de muscles existent, le muscle strié cardiaque et les muscles lisses, mais ils se contractent, ou se relâchent sans que l'individu ne puisse les contrôler volontairement. Les muscles lisses se situent dans les organes et les vaisseaux. Lors d'une activité physique, ces muscles peuvent eux aussi être mis à contribution. Ces trois types de muscles ont chacun une structure bien propre.

Le muscle squelettique est un ensemble de faisceaux entouré de tissus conjonctif orientés parallèlement les uns aux autres. Les faisceaux sont composés d'un ensemble de fibres musculaires orientées dans la même direction (Figure 18).

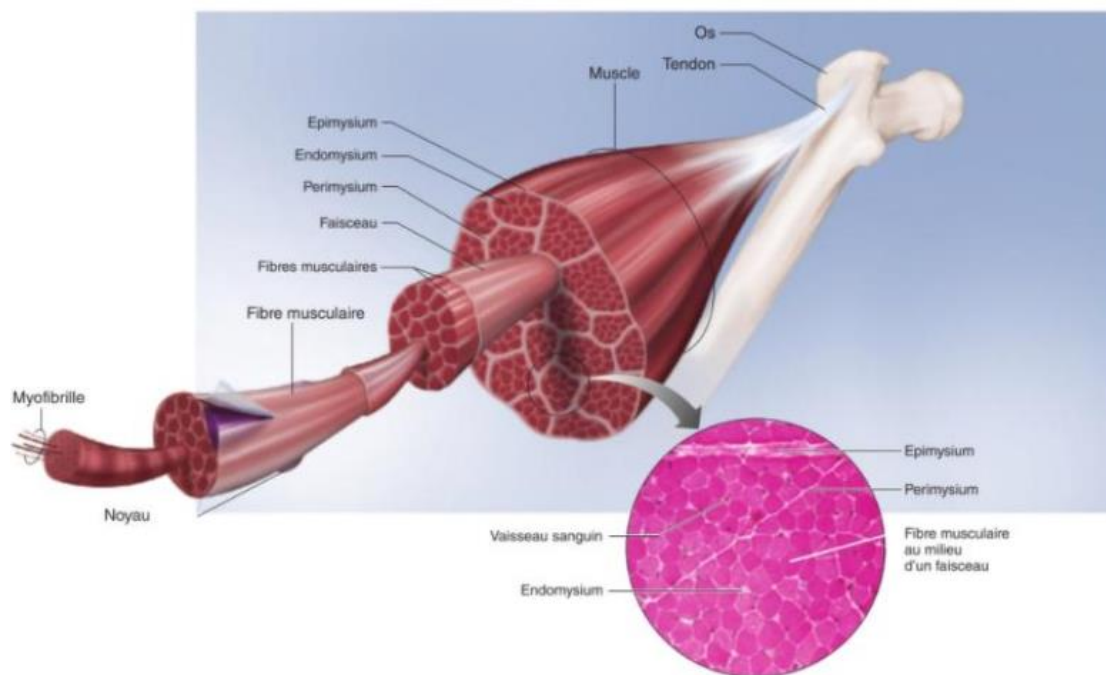


Figure 17: Illustration représentant la structure d'un muscle squelettique (75).

Chaque fibre est entourée d'une membrane plasmique différenciée, appelée sarcolemme. A l'intérieur se trouve le réticulum sarcoplasmique, qui est un grand réticulum endoplasmique très différencié servant de réservoir de calcium, un oligo-élément essentiel à la contraction musculaire. Une fibre contient aussi plusieurs noyaux et plusieurs mitochondries. Le grand nombre de noyaux permet une importante synthèse protéique nécessaire à la réparation et au développement des fibres après l'exercice. Les mitochondries permettent la synthèse de grandes quantités d'ATP nécessaire à la contraction-relaxation. Chaque fibre est traversée de part et d'autre par des myofibrilles (Figure 18).

Ces microfibrilles sont composées de filaments d'actine et de myosine, qui possède en plus une sorte de tête. Au repos, les filaments sont enchevêtrés les uns par rapport aux autres selon une architecture bien spécifique stabilisée par la titine (Figure 18).

La contraction s'effectue lorsqu'un stimulus électrique ou neurochimique provoque la dépolarisation du sarcolemme, ce qui induit la libération de calcium intracellulaire par le réticulum sarcoplasmique. Le calcium libéré permet le changement de conformation du filament d'actine et l'exposition des sites de liaison à la myosine. La tête de myosine consomme de l'ATP lui permettant d'adopter une conformation optimale pour interagir avec l'actine. Une fois fixée, la tête de myosine libère le phosphate et bascule dans sa configuration initiale, entraînant dans le même temps un mouvement provoquant le glissement des filaments l'un sur l'autre. L'ADP est ensuite relâché et la fixation d'une nouvelle molécule d'ATP induit le découplage des filaments et le retour à l'état basal, c'est la relaxation (Figure 19).

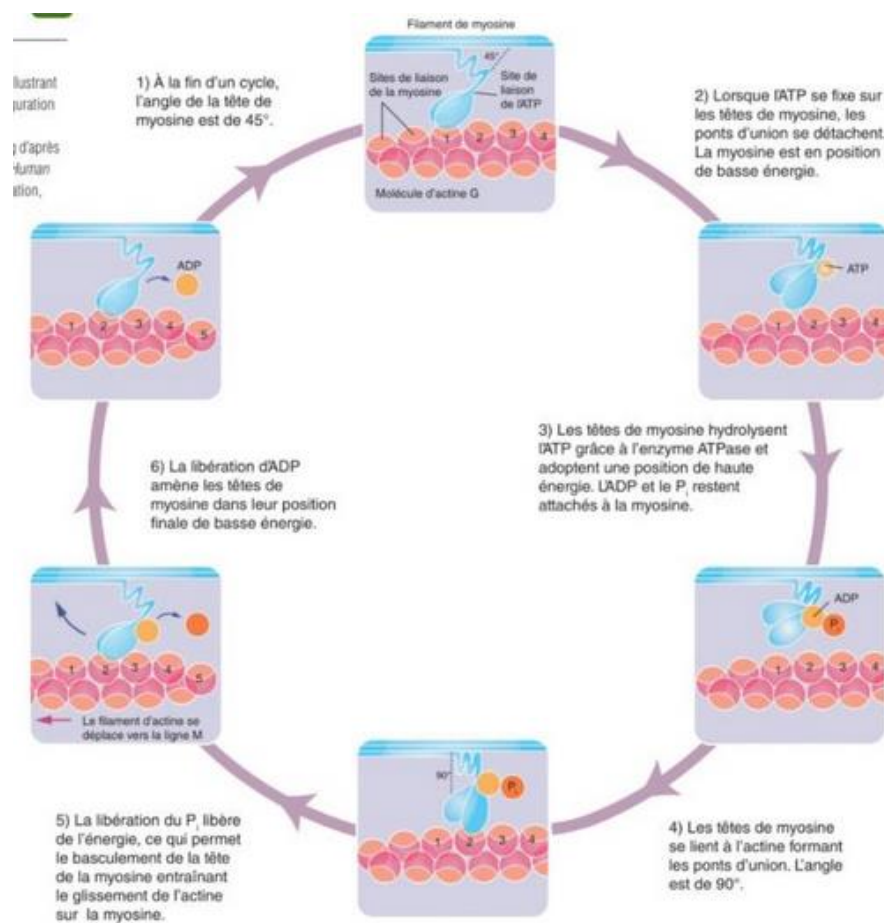


Figure 18: Illustration représentant le mécanisme moléculaire de la contraction musculaire (76)

Plusieurs types de fibres musculaires ont été identifiés :

- Les **fibres I** sont adaptées pour les efforts de faible intensité et de longue durée, mais elles ne permettent pas de mobiliser une grande force. L'énergie sous forme d'ATP qu'elles consomment provient essentiellement du métabolisme aérobie des lipides et des glucides.
- Les **fibres II** occasionnent une contraction plus rapide mais résistent moins bien à la fatigue. Elles sont divisées en deux sous-groupes : IIa et IIb, Elles utilisent de l'ATP provenant de réactions indépendantes de l'oxygène comme la glycolyse anaérobie et le système phosphocréatine. Les unités motrices composées de fibres II recrutent plus de fibres que les unités motrices de fibres I, ce qui permet de mobiliser plus d'énergie.

La plupart des muscles sont constituées de fibres I et de fibres II. La proportion de fibres I et II varie d'un individu à l'autre et tout au long de sa vie. Si l'individu effectue principalement des activités physiques d'intensité faible, alors la proportion de fibre I est plus élevée, par contre si l'individu effectue principalement des activités physiques d'intensité forte alors la part de fibre II augmente. L'entraînement permet de modifier cette répartition.

2. Bioénergétique de l'activité physique

La contraction-relaxation musculaire nécessite la consommation d'ATP. Celle-ci est produite à partir de réactions biochimiques aérobies et anaérobies. Ces systèmes de production se complètent afin de maintenir un apport suffisant d'ATP aux muscles selon les besoins.

Les réactions anaérobies regroupent le système phosphocréatine et le système de la glycolyse anaérobie. Le système phosphocréatine est une réaction bi-directionnelle simple. L'ATP produit en excès lors des phases de repos est stockée en se fixant à la créatine pour former la phosphocréatine. Lors d'un effort, la phosphocréatine se dissocie et libère de l'ATP immédiatement. Ce système est le premier mis en jeu mais s'épuise très rapidement, généralement au bout d'une minute d'effort.

La glycolyse est une réaction complexe de dégradation du glucose. Une molécule de glucose produit deux molécules d'ATP et deux molécules de pyruvate qui serviront elles aussi à la synthèse d'énergie. L'orientation du pyruvate vers la production de lactate ou vers le cycle de Krebs, dépend de la présence ou non d'oxygène (Figure 20).

En l'absence d'oxygène, le pyruvate est transformé en lactate. La transformation du glucose en lactate est appelée glycolyse anaérobie lactique et produit deux molécules d'ATP et d'acide lactique.

Les réactions aérobies se font à partir d'acétyl-CoA, une molécule obtenue par l'addition du co-enzyme A sur une molécule pyruvate issue de la glycolyse. D'autre part, l'acétyl-CoA provient aussi de la beta-oxydation des acides gras, issues de la dégradation des triglycérides.

L'acétyl-CoA par enchainement de réactions d'oxydations décrites par le cycle de Krebs permet la réduction des transporteurs NADH_2 (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) et FADH_2 (flavine adénine dinucléotide réduit) (Figure 20).

Ces transporteurs se déplacent ensuite dans les mitochondries où ils alimentent une cascade d'oxydation appelée chaîne de transport des électrons. Grâce à ce déplacement d'électrons, un gradient électrochimique se forme dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie ce qui active l'ATP synthétase, une enzyme responsable de la phosphorylation oxydative, une réaction qui consiste à la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate.

En revanche, les électrons libres utilisés dans la constitution du gradient électro-chimique sont toxiques, c'est là que le dioxygène intervient en neutralisant les électrons et les protons libérés afin de former des molécules d'eau. Toutefois, certains des électrons ne sont pas neutralisés et participent la production de molécules oxydantes, appelées espèces réactives.

Parmi ces espèces réactives, certaines sont dérivées de l'oxygène, elles sont appelées espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS). Tandis que d'autres espèces sont dérivés de l'azote, elles sont appelées espèces réactives dérivées de l'azote (NOS). Ces molécules pro-oxydantes peuvent altérer le fonctionnement des cellules et de l'organisme (Figure 20).

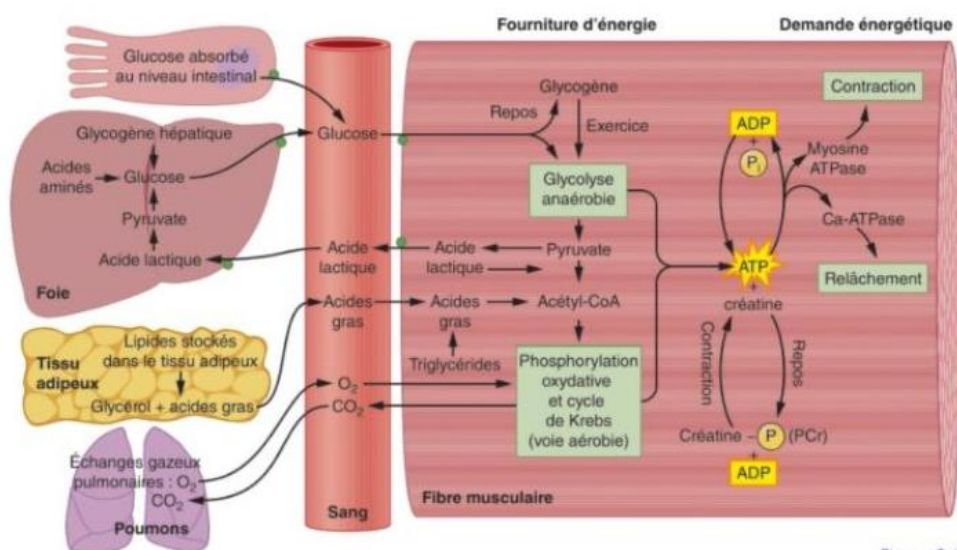


Figure 19: Schéma résumant les voies métaboliques intervenant dans la production d'énergie lors de la contraction musculaire. (76)

Le glucose, les acides gras et dans une moindre mesure les acides aminés participent à la production d'ATP. Ces nutriments circulent dans le sang, mais ils proviennent majoritairement de la mobilisation des réserves. Par la glycogénolyse, l'organisme libère du glucose stocké sous forme de glycogène dans le muscle et le foie. Toutefois, ces réserves en glucides sont limitées. La lipolyse permet la libération d'acides gras (AG) stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes. Le métabolisme des acides gras s'effectue grâce à la β -oxydation des lipides, qui est une réaction complexe d'oxydation/réduction et de conjugaison aboutissant à la production d'acétyl-CoA. Le nombre d'acétyl-CoA produit dépend de la longueur de la chaîne carbonée de l'acide gras. Les AG sont donc des substrats fournissant beaucoup d'énergie.

Lorsque les réserves sont insuffisantes l'organisme produit du glucose grâce à la néoglucogénèse qui s'effectue à partir de molécules diverses comme les acides aminés. Dans des cas extrêmes, les acides aminés sont issus de protéines structurales.

La mise en jeu des voies de biosynthèse énergétique est dictée par la nature de l'effort. La complémentarité de ces voies confère une grande adaptabilité à l'organisme. En effet, le système aérobie est le système principal de fourniture d'énergie, car c'est le système le plus

rentable grâce à la grande quantité d'ATP produite et grâce à sa capacité à durer dans le temps, car l'apport en oxygène est continu. Cependant, la synthèse est plus longue et donc le délai de mise en œuvre l'est aussi. La quantité d'oxygène à disposition des muscles limite la quantité d'énergie que le système aérobie peut produire, expliquant que le système aérobie n'est rentable que dans les exercices de faible intensité.

Dans le cas d'un exercice d'intensité élevée le muscle recrute les systèmes anaérobies, car ils sont plus rapides que le système aérobie pour produire de l'ATP. Au début d'un effort, ou lors d'un effort brutal, les systèmes anaérobies sont mobilisés dans le but de compenser l'inertie du système aérobie, mais aussi parce que ces systèmes libèrent plus de puissance (Tableau XVII).

Tableau XVII : Récapitulatif des caractéristiques des différents systèmes énergétiques (77).

Système énergétique	Nécessité en oxygène	ATP formé par seconde	ATP formé par molécule de substrat	Capacité disponible
Système phosphocréatine	Anaérobie	10	1	<15 s
Glycolyse	Anaérobie	5	2-3	1 min
Voie aérobie (glucides)	Aérobie	2,5	36-39	90 min
Voie aérobie (lipides)	Aérobie	1,5	>100	Jours

3. Stress oxydatif

L'accélération du métabolisme liée à l'exercice induit la production de ROS à l'origine de perturbations des réactions d'oxydo-réduction. Cependant, des systèmes anti-oxydants maintiennent les concentrations de ces agents oxydants en dessous du seuil de toxicité.

L'effet bénéfique ou négatif des espèces réactives dépend de l'équilibre entre les agents oxydants et les systèmes anti-oxydants. Si les systèmes anti-oxydants sont submergés dans la durée ou par un excès important d'agents oxydants, un stress oxydatif délétère se développe. Le stress oxydatif conduit à l'oxydation des constituants cellulaires comme les lipides, les protéines et l'ADN, ce qui provoque des dommages cellulaires et induit une réponse inflammatoire.

A ce jour, aucune preuve démontre que l'exercice prolongé ou intense produit un effet délétère sur la santé, car la fatigue et l'essoufflement empêcheraient la poursuite de l'effort et donc la genèse d'un stress oxydatif. Pourtant, il est établi que si la concentration en ROS dépasse un seuil, il y a une diminution de la force mobilisable par les muscles. Aujourd'hui, les mécanismes expliquant ces effets ne font pas consensus.

Par contre, en dessous de ce seuil de concentration, les ROS sont bénéfiques et sont même nécessaires à la mobilisation de toute la force des muscles squelettiques. Ces espèces réactives participent aux processus d'adaptation des cellules aux contraintes de l'exercice en stimulant les capacités oxydatives, l'hypertrophie musculaire et les défenses antioxydantes.

En effet, les ROS augmentent la production d'enzymes antioxydantes et des facteurs anti-oxydants non enzymatiques.

Dès cinq à dix jours d'exercices d'endurance à intensité modérée, la capacité oxydative des muscles et les systèmes de défense anti-oxydant augmentent. Au bout de douze semaines, l'exercice a suffisamment induit de défense anti-oxydante pour maintenir les concentrations d'agents oxydants en dessous du seuil de toxicité (81) .

Le développement des systèmes anti-oxydants par l'exercice ne se limite pas aux muscles. Le développement de ces systèmes a aussi été établis au niveau du système cardio-vasculaire, du tissus adipeux et du cerveau.

4. Modifications cardiopulmonaires et hémodynamiques

a. Modifications pulmonaires

Le métabolisme aérobie nécessite une grande quantité d'oxygène, or l'oxygène ne peut pas être stocké par l'organisme. De plus, l'accélération du métabolisme induit la production de déchets comme le dioxyde de carbone (CO_2) et des protons (H^+), ce qui engendre une diminution du pH. Cette baisse est initialement compensée par le système tampon bicarbonate (HCO_3^-). La légère diminution du pH favorise la libération du dioxygène par l'hémoglobine au niveau des muscles, c'est l'effet Bohr. Cependant, pour maintenir la saturation en CO_2 et le pH dans un intervalle permettant le maintien de l'homéostasie de l'organisme, des mécanismes de compensation doivent entrer en jeu. En effet, la ventilation augmente afin d'éliminer le CO_2 par voie pulmonaire. Pour y parvenir, il y a une activation des centres expiratoires et inspiratoires cérébraux, qui stimulent les muscles responsables de l'extension de la cage thoracique. De plus, l'activation du système nerveux sympathique est suivie de la libération des catécholamines qui induisent une bronchodilatation. Il en résulte une augmentation des échanges gazeux entre les alvéoles et le sang. L'anhydrase carbonique pulmonaire, située au niveau des alvéoles permet la transformation de l'acide carbonique H_2CO_3 sous forme liquide en CO_2 sous forme gazeux. De plus, elle permet la formation de molécules d'eau à partir des protons. Les reins interviennent aussi dans la régulation du pH mais l'inertie de ce système est de 24-48h, tandis que le système pulmonaire est immédiat.

L'augmentation des échanges gazeux entre les alvéoles et le sang est mesurée par la consommation d'oxygène par minute (VO_2), qui est considérée comme le reflet exact de la production énergétique du métabolisme aérobie. Il est établi que la VO_2 augmente jusqu'à qu'elle se stabilise et forme un plateau. A ce stade, la quantité d'oxygène absorbée est exactement la quantité nécessaire pour répondre aux besoins de la synthèse d'ATP nécessaire à la poursuite de l'effort physique. Malgré tout, au-dessus d'une certaine intensité, une VO_2 maximale est atteinte (Figure 20).

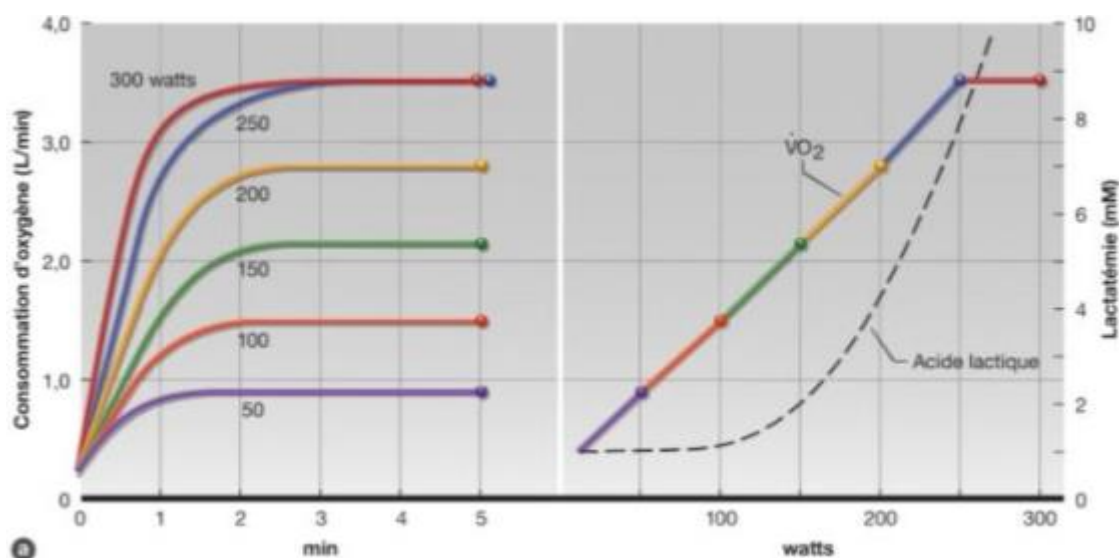


Figure 20: A gauche : graphique représentant la consommation d'oxygène en fonction du temps pour différentes intensités d'exercice. A droite : graphique représentant la consommation d'oxygène et la lactémie en fonction de l'intensité ;

(Violet : 50W ; orange : 100W ; vert : 150W ; jaune : 200W ; bleu : 250W ; rouge : 300W)

La consommation d'oxygène augmente proportionnellement à l'intensité de l'exercice physique, mais pour des intensités de 250W et 300W, la VO_2 est la même, c'est la VO_{2max} . Sur la figure de droite, la concentration d'acide lactique augmente exponentiellement avec l'intensité de l'exercice physique, cela caractérise la mise en jeu croissante des systèmes anaérobies dont le système anaérobie lactique, afin de compenser le déficit de puissance.

En d'autres termes, le métabolisme aérobie a atteint son maximum. L'augmentation du débit sanguin et de la saturation en oxygène de l'hémoglobine, associées à au maintien de la PO_2 grâce à l'accélération de la ventilation, provoque l'augmentation de la perfusion en oxygène des muscles. Au niveau des poumons, l'augmentation de la PCO_2 (pression partielle en dioxyde de carbone) et du retour veineux par l'activation des pompes musculaires et respiratoires favorisent l'élimination du CO_2 lors de l'expiration (80) .

b. Modifications cardio-vasculaires

Afin d'accélérer la fourniture d'oxygène aux muscles, le débit cardiaque augmente et peut atteindre 25 L/min alors qu'il est d'environ 5 L/min au repos. Il est à noter toutefois que le débit cardiaque maximal dépend de nombreux paramètres comme l'âge, l'état de santé et le niveau d'entraînement.

L'augmentation du débit cardiaque est induite par l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et la diminution de l'activité du système nerveux parasympathique. Puis, elle est maintenue par l'action des catécholamines, dont l'efficacité est potentialisée par les glucocorticoïdes. Pendant l'effort, la noradrénaline induit un effet chronotrope positif et un effet inotrope positif. Cela se traduit par l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'augmentation du volume d'éjection systolique et l'augmentation de la pression artérielle. Un autre phénomène participant à l'élévation du débit cardiaque est l'augmentation du retour veineux par l'activation de la pompe musculaire et de la pompe respiratoire. Malgré l'augmentation de l'activité cardiaque, une modulation de la perfusion des différents organes est nécessaire pour maintenir une perfusion élevée aux muscles et maintenir le débit cardiaque des organes nobles. Cette modulation s'opère par vasoconstriction ou vasodilatation des artérioles (82) (Figure 22).

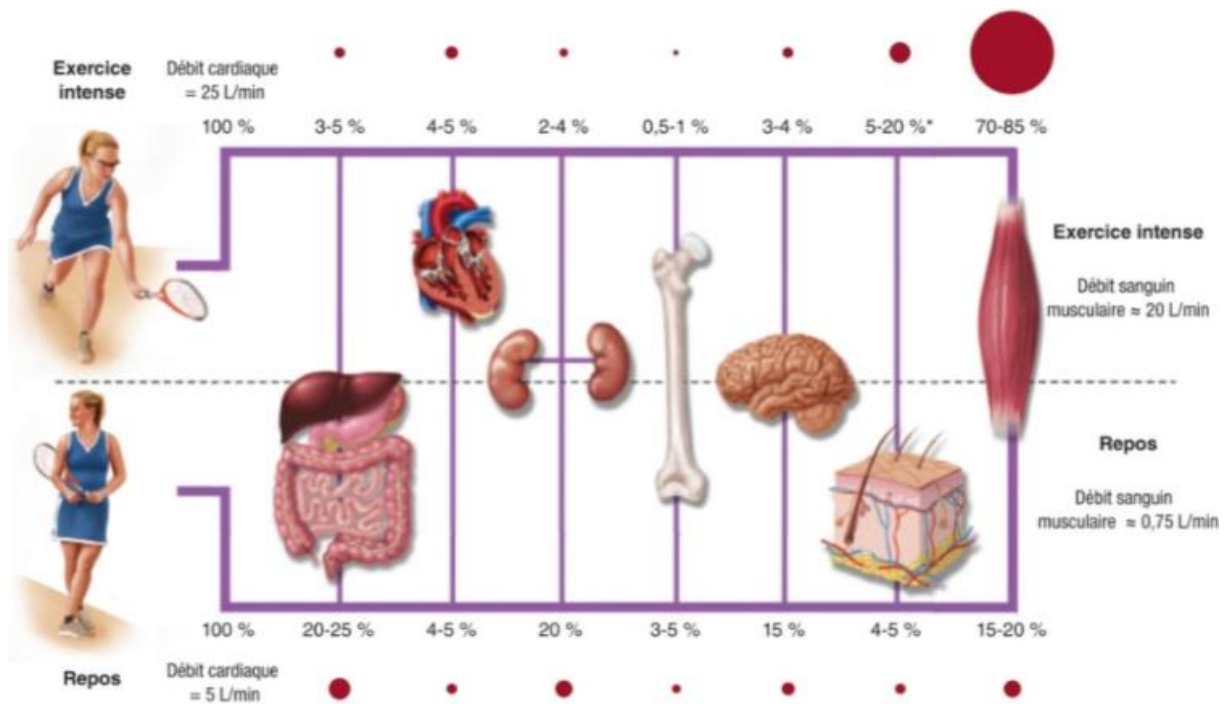


Figure 21: Illustration montrant la répartition du volume d'éjection systolique entre l'état de repos et l'exercice intense (76).

c. Effets de l'entraînement

L'exercice régulier sur une longue période provoque une réadaptation fonctionnelle. En d'autres termes, les organes se renforcent, ce qui est à l'origine de la constitution d'une réserve fonctionnelle. Ainsi, après une longue période d'exercice régulier, à l'instar des muscles striés squelettiques, le myocarde s'épaissit. De plus, le remplissage des ventricules s'améliore. Ce remodelage cardio-vasculaire permet la diminution des efforts nécessaire pour le maintien du débit cardiaque de repos, ce qui se traduit par diminution de la fréquence cardiaque au repos. Cette diminution des besoins du cœur permet d'augmenter la réserve de débit cardiaque disponible pour l'effort.

En plus de l'amélioration de la fonction vasculaire, la perfusion des organes en oxygène est améliorée par une optimisation de la fonction respiratoire. Ainsi comme pour le cœur, la ventilation s'améliore, et la réserve respiratoire augmente. L'exercice régulier augmente également la quantité et la qualité des globules rouges par l'intermédiaire de la sécrétion d'EPO et l'accroissement de la proportion de myoglobine. La myoglobine est une métalloprotéine située dans le cytoplasme des cellules musculaires striées cardiaques et squelettiques. Elle a pour fonction d'optimiser l'oxygénation des cellules musculaires, grâce à son affinité élevée pour le dioxygène. Ainsi, lorsque l'hémoglobine relâche le dioxygène, elle le capte et le transfère aux mitochondries.

5. Adaptation du système endocrinien à l'exercice

a. Adaptations hormonales

Dans le cadre de la pratique d'une activité physique d'une certaine intensité et/ou d'une certaine durée, l'organisme doit modifier son fonctionnement afin de maintenir l'homéostasie. Un des moyens les plus efficaces est la régulation hormonale. Beaucoup d'hormones sont impliquées, dont les principales sont : les hormones surrénaliennes (catécholamines et cortisol), les hormones pancréatiques (le glucagon et l'insuline), l'hormone de croissance (GH) et les hormones thyroïdiennes (83).

La sécrétion de ces hormones a pour objectif de mobiliser le glycogène intra-musculaire et les réserves d'énergie extra-musculaires comme le stock de glycogène hépatique et les triglycérides du tissu adipeux. D'autre part, elles peuvent aussi induire la néoglucogénèse à partir des acides aminés, du lactate et du glycérol (80). Paradoxalement l'insuline, l'hormone hypoglycémiant joue un rôle important puisque à une faible concentration, elle favorise la captation du glucose par les cellules musculaires grâce à l'augmentation de la sensibilité de ces récepteurs.

D'autres hormones interviennent dans les adaptations de l'organisme à l'activité physique comme la vitamine D qui augmente les réserves musculaires d'énergie (83).

Bien que le rôle principal de ces hormones soit de mobiliser les réserves en énergie, elles ont aussi des rôles secondaires. Le cortisol par exemple, freine l'activité du système immunitaire en lien avec IL-6, afin de prévenir les réactions inflammatoires occasionnées par les lésions musculaires, tandis que les catécholamines participent à l'adaptation du système cardiovasculaire.

La cinétique de libération des hormones varie en fonction des caractéristiques de l'exercice pratiqué (type d'exercice, intensité, durée). Par exemple, la libération de GH croît avec l'intensité de l'effort et avec les activités de résistances. Au contraire, la libération de T3 est freinée par l'activité physique intense. La cinétique de libération des hormones varie aussi en fonction des caractéristiques de l'individu (âge, sexe, état de santé, niveau d'entraînement). Par exemple chez les sujets âgés, certaines hormones comme la testostérone et la DHEA augmentent. Chez les femmes, l'exercice physique peut engendrer des modifications hormonales pouvant occasionner des troubles du cycle menstruel. De plus dans le cadre d'un entraînement, la libération d'hormones diminue au cours du temps pour une séance d'exercice identique, ce qui s'explique par la mise en place d'un processus d'adaptation de l'organisme aux contraintes de l'exercice (80).

Pour le cortisol, contrairement aux autres situations de stress durant lequel les concentrations augmentent et restent élevées, les dosages sanguins des sujets entraînés montrent que les concentrations se normalisent dès le lendemain de l'exercice. Les mécanismes expliquant cette différence sont encore peu connus. Toutefois, l'exercice module transitoirement la sensibilité du *feed-back* négatif et la sensibilité des tissus au cortisol, afin de les protéger contre les effets

délétères d'un excès. L'exercice permettrait donc une adaptation aux variations prolongées et répétées de cortisol (84).

b. Les facteurs d'exercices

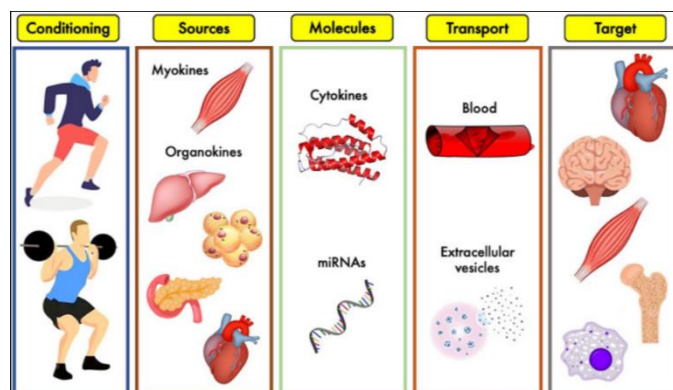


Figure 22: Illustration résumant le système des facteurs d'exercices.

Les facteurs d'exercices induisent directement ou indirectement la libération d'une multitude de vésicules contenant des molécules tel que des micro-ARN ou des cytokines qui vont modifier le fonctionnement d'autres organes (9)

Lors de l'effort, les muscles sécrètent des facteurs qui, par une action autocrine influencent l'activité musculaire. Ils sont appelés facteurs d'exercices. Par ailleurs, ces facteurs d'exercices musculaires peuvent aussi diffuser par voie sanguine et moduler l'activité des autres organes. Certains de ces facteurs musculaires induisent la sécrétion par ces organes de facteurs d'exercices non musculaires, qui à leur tour modifieront l'activité d'autres organes. C'est par exemple le cas pour le foie, les os et la peau (Figure 22).

A ce jour, plus d'une centaine protéines sécrétées par les muscles lors de l'effort sont identifiées, comme par exemple l'irisine, la cathepsine B, le lactate, le FGF21 (Fibroblast growth factor 21) et le D-B-hydroxybutyrate.

La sécrétion de ces protéines dépend du type d'activité physique, de la durée et de l'intensité de l'exercice. En revanche, les mécanismes par lesquels l'exercice régule la sécrétion de ces facteurs d'exercice sont encore méconnus.

De plus, certains facteurs d'exercice identifiés ont déjà fait l'objet d'études. Ainsi l'irisine, un facteur d'exercice dérivé d'une protéine musculaire, stimule la plasticité cérébrale, régule la masse osseuse et transforme la graisse blanche en graisse brune la rendant plus facilement utilisable. L'IL-6 est synthétisée en réponse à la contraction d'un muscle et favorise la disponibilité des nutriments en plus d'accomplir sa fonction immunitaire (85).

6. Modifications immunitaires

L'exercice module différemment l'effet du système immunitaire en fonction du type d'exercice, de l'intensité et de la durée. Cependant, il peut y avoir des variations dans cette modulation au cours de la même séance (86).

Cette modulation peut influencer l'état de santé. Par exemple, il semblerait que l'exercice physique d'intensité modérée diminuerait le risque d'infection et augmenterait l'effet neuroprotecteur. Tandis que l'exercice à intensité élevée favoriserait les infections et diminuerait l'effet neuroprotecteur.

De plus, par l'intermédiaire de myokines, l'exercice physique régulier et à long terme diminue l'inflammation chronique de bas grade impliquée dans de nombreuses maladies chroniques selon plusieurs mécanismes. Parmi ces mécanismes, il a été observé la diminution par l'irisation de la graisse viscérale pro-inflammatoire, la diminution du stress oxydatif et des modifications épigénétiques.

Cependant, le principal changement est la modification du profil des cytokines circulantes. Ainsi lors de la phase aigüe de l'activité physique d'intensité modérée, des cytokines comme l'IL-6, IL-1, IL-10 et IL-15 sont libérées. Ce cocktail de cytokines est associé à une réponse anti-inflammatoire. En effet, elles induisent l'expression par les cellules immunitaires d'un phénotype moins réactif et moins inflammatoire. De plus, les muscles sécrètent des facteurs attirants les cellules immunitaires dans les tissus pour participer à la réparation des tissus endommagés par l'exercice.

En parallèle, il y a une diminution des médiateurs pro-inflammatoires comme IL-1 β , TNF α , IFN γ et la CRP.

Cette modulation du système immunitaire est régulée par des facteurs de croissance et les hormones catécholamines et glucocorticoïdes.

7. Modifications sur le SNC

L'activité physique modifie le fonctionnement du cerveau à différentes échelles : moléculaire, cellulaire mais aussi structurelle. Ces changements induisent une amélioration des fonctions cognitives et émotionnelles, ainsi qu'une modification du comportement. Toutefois, les mécanismes qui initient les changements cérébraux semblent nombreux et dépendent de plusieurs paramètres de l'exercice comme la durée, l'intensité et le type, mais aussi de l'âge, de la zone cérébrale et de l'état de santé.

Pour rappel l'exercice physique correspond à l'exécution de mouvement permis par la contraction de muscles squelettiques. L'exécution de ces mouvements est sous le contrôle conscient et volontaire de la personne, ce qui implique de fait l'accroissement de l'activité du cerveau et de ses besoins (Figure 23).

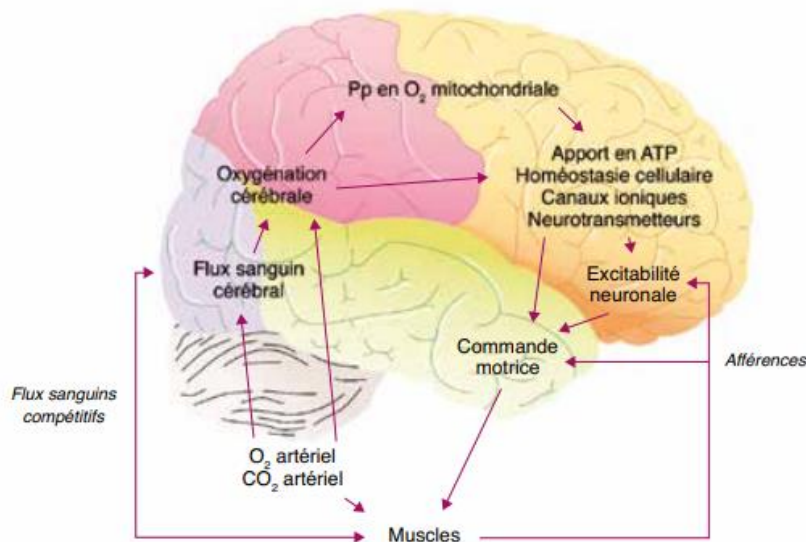


Figure 23: Schéma résumant l'effet de l'accroissement du débit sanguin cérébral suite à un entraînement (11).

Lors de l'effort physique le débit sanguin cérébral augmente de 10 à 30 % (82). Cette augmentation induit l'accroissement de la fourniture en glucose et en oxygène, en particulier au niveau des zones motrices. Par ailleurs, lors de l'exercice et aussi parfois au repos, le métabolisme cérébral utilise le lactate pour la réalisation de certains processus physiologiques, malgré la présence d'oxygène et de glucose. Ce phénomène s'appelle l'effet Warburg. Les astrocytes sont les principales cellules impliquées dans le métabolisme cérébral du lactate. Dans le cas des exercices de haute intensité, le lactate d'origine musculaire est utilisé par le cerveau (82,87).

L'accroissement du débit sanguin cérébral et du métabolisme qui s'opèrent lors de l'exercice, induisent une production d'ATP. En effet, l'ATP est essentiel au maintien de l'activité cérébrale : maintien du potentiel de membrane, fonctionnement des voies intracellulaires, synthèse des récepteurs et synthèse libération et recapture des neurotransmetteurs (88).

En parallèle des changements hémodynamiques et métaboliques, des études ont montré que l'exercice physique module une multitude de neurotransmissions et de voies intracellulaires interdépendantes (89).

Lors d'un exercice, les concentrations plasmatiques de sérotonine, de dopamine, de noradrénaline augmentent. Puis dans les trente minutes qui suivent le début de l'exercice, des endocannabinoïdes sont libérés provoquant une sensation de bien-être durant plusieurs heures, appelé « *runner-high* » (90).

L'exercice physique régulier sur une longue période, rééquilibre aussi la balance GABA/glutamate grâce à des modulations épigénétiques (90). Par son effet anti-inflammatoire et anti-oxydant, l'exercice favorise le bon fonctionnement de ces neurotransmissions (86).

Toutefois, les libérations de neurotransmetteurs varient d'une zone cérébrale à l'autre et selon les modalités de l'entraînement.

En plus de la modulation des neurotransmissions, des études chez l'homme et l'animal ont montré que l'exercice augmente les concentrations plasmatiques et cérébrales de neurotrophines et en particulier du BDNF, mais aussi du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le facteur responsable de l'angiogenèse (89).

Le VEGF est synthétisé par les cellules endothéliales en réponse à la vasodilatation induite par l'exercice, il participe à l'augmentation du débit sanguin cérébrale au repos.

L'exercice, en induisant l'angiogenèse, active la neurogénèse, soit la fabrication de nouveaux neurones, notamment dans l'hippocampe et le cortex préfrontal ; ainsi que la synaptogénèse, soit la formation de nouvelles synapses (89).

Par ailleurs à côté de ces phénomènes, il est observé la production de nouvelles cellules gliales comme les astrocytes qui régulent l'activité glutamatergique et le métabolisme lactate dépendant. D'autre part, l'action anti-inflammatoire et antioxydante de l'exercice favorise ces phénomènes en maintenant un micro-environnement propice au développement cellulaire du SNC (Figure 24).

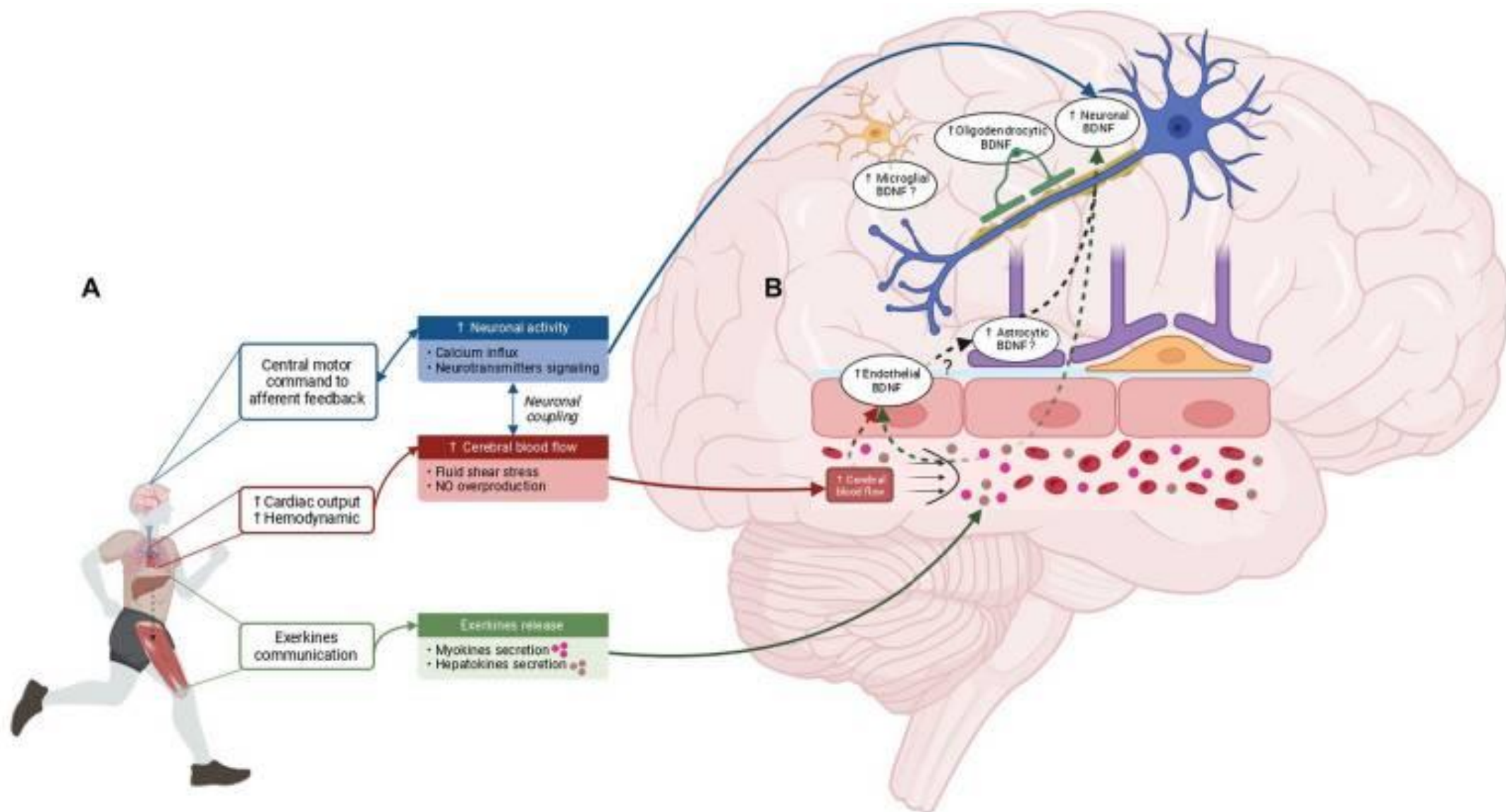


Figure 24: Illustration résumant les mécanismes par lesquels l'exercice induit la libération de BDNF (14).

Ces processus sont régulés par le BDNF (91). En effet, l'exercice augmente la concentration de BDNF en particulier dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

Il peut être sécrété par plusieurs types cellulaires : cellules endothéliales, cellules nerveuses et gliales (91). Il peut traverser la barrière hémato-encéphalique dans les deux sens.

L'exercice est connu pour stimuler sa production dans le cerveau et en périphérie (Figure 25).

Ainsi en périphérie, comme pour le VEGF, la vasodilatation et les changements hémodynamiques provoquent la sécrétion de BDNF par les cellules endothéliales.

Par ailleurs, des études récentes de faible niveau de preuve suggèrent que des facteurs d'exercices musculaires ou non musculaires induisent directement l'augmentation de BDNF (Figure 25).

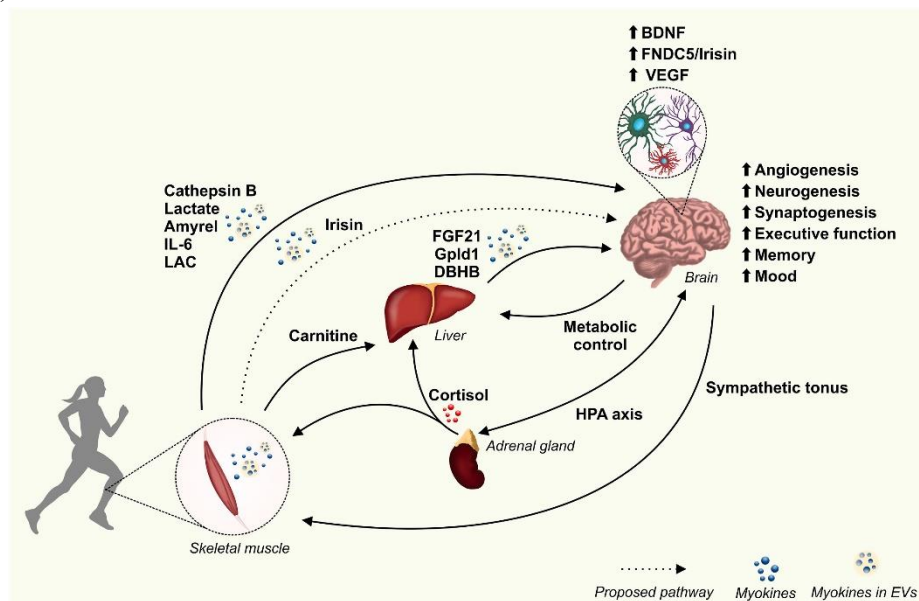


Figure 25: Schéma illustrant la relation entre les muscles, les facteurs d'exercices et le cerveau.

Certains facteurs d'exercices libérés par les muscles comme la Cathepsin B et le lactate diffusent par voie sanguine, puis passe la BHE et stimulent les facteurs neurotrophiques. D'autres facteurs agissent indirectement sur le cerveau, ainsi certains facteurs libérés par les muscles comme la carnitine agissent sur le foie et induisent la libération de facteurs comme le FGF21 et le D-B-hydroxybutyrate qui à leur tour stimulent la transcription de BDNF et voies de signalisation comme FND5/Irisin. En retour le cerveau exerce un effet sur les organes par l'intermédiaire du système nerveux sympathique, puis aussi par l'axe neuro-hormonale hypothalamo-hypophysaire surrénalien (15).

Au niveau du cerveau, il est établi que l'accroissement des neurotransmissions, par la voie de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) et du facteur CREB (C-AMP Response Element-binding protein), stimule la production de BDNF. Toutefois la régulation de ce facteur est complexe puisque son activité varierait entre les différentes zones du cerveau et dépendrait de l'activation de plusieurs voies intracellulaires et de facteurs de croissance comme IGF-1 (insulin-like growth factor-1) (91).

Pour résumer, l'exercice physique régulier modifie l'architecture tissulaire de plusieurs zones cérébrales dont l'hippocampe et le cortex pré-frontal. Cette restructuration tissulaire est permise par l'addition du changement d'activité de plusieurs acteurs en étroite relation : neurotransmetteurs, neurotrophines, métabolisme, système cardiovasculaire, système immunitaire et possiblement des facteurs d'exercices (Figure 26) (89,91).

Les changements moléculaires et cellulaires du SNC liés à l'entraînement induisent des changements morphométriques dans plusieurs zones cérébrales. En effet, des études d'imagerie menées sur des adolescents et pré-adolescents pratiquant un exercice physique régulier montrent des changements structurels dans plusieurs zones cérébrales comme l'hippocampe, le cortex-pré-frontal et les noyaux gris centraux.

Parmi ces changements, on retrouve une augmentation du volume de l'hippocampe en particulier, mais aussi une amélioration de la qualité de la substance blanche. Il y a donc une amélioration des connexions cérébrales dans plusieurs zones, notamment celles en contact avec le cortex pré-frontal.

L'effet de l'exercice physique pourrait être particulièrement important dans le cortex pré-frontal des enfants et des adolescents car à cette âge cette zone cérébrale est en cours de développement (89,92) .

Globalement, ces adaptations morphologiques consécutives à l'exercice régulier induisent un meilleur contrôle inhibiteur du cortex pré-frontal sur plusieurs réseaux sous-corticaux. L'amélioration de ces réseaux sous corticaux se traduit par une amélioration des fonctions cognitives et en particulier des fonctions mnésiques. Il est aussi observé une meilleure régulation des émotions et des capacités d'attention augmentées (89,93) . En revanche, l'amélioration du fonctionnement cognitif, exécutif et émotionnel est aussi à mettre en avant avec l'optimisation du métabolisme cérébrale. En effet, comme pour le système cardiovasculaire, après un entraînement de plusieurs semaines, la réalisation des tâches habituelles du SNC est assuré par une plus faible part des capacités métaboliques. En d'autres termes, il y a constitution d'une réserve métabolique qui renforce les capacités fonctionnelles (88).

Chez les jeunes, les modifications du SNC se caractérisent par un comportement plus ouvert, des prises de décision plus rapides et une plus grande curiosité. De plus, les jeunes pratiquants réguliers se perçoivent plus souvent en bonne santé mentale que les non pratiquants ce qui est confirmé par de meilleurs résultats scolaires chez les pratiquants réguliers (89).

Pour résumer l'exercice physique modifie en profondeur le fonctionnement et l'organisation du SNC au niveau moléculaire et fonctionnel (Figure 26). Toutefois, l'état des connaissances ainsi que les limites éthiques et techniques inhérentes à l'étude du cerveau humain ne permettent pas de cerner complètement les mécanismes et les interactions responsables de l'effet bénéfique de l'exercice physique régulier.

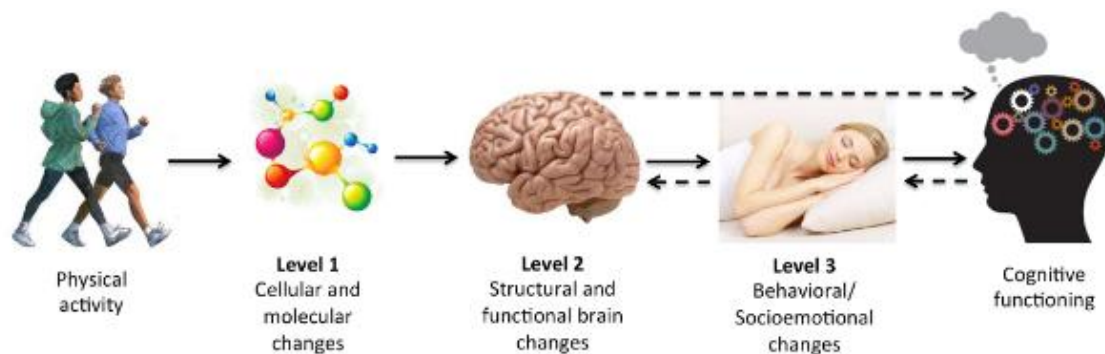


Figure 26: Illustration présentant les interactions entre les différents niveaux d'effets de l'activité physique (83).

En revanche, de nombreuses études empiriques ont démontré que l'entraînement est neuroprotecteur en réduisant le risque d'apparition de maladies neurodégénératives et psychiatriques. De même que, de plus en plus d'études portent sur l'effet de l'exercice physique régulier en tant que traitement non pharmacologique dans de nombreuses maladies, dont les maladies psychiatriques.

8. Bienfaits psychosociologiques

L'activité physique a un fort impact psychologique. Les résultats de nombreuses études indiquent que les personnes qui pratiquent régulièrement une activité physique ont une meilleure résistance au stress d'origine psycho-social et des manifestations physiques moins marquées. Elles récupèrent aussi plus facilement et ressentent moins le sentiment d'épuisement. L'activité physique améliore la perception qu'un individu a de lui-même, que ce soit sur le plan physique ou psychologique. En effet, les individus qui pratiquent régulièrement une activité physique se déclarent plus souvent en bonne santé que les non pratiquants (94,95).

De plus, les études s'accordent pour indiquer que les sportifs ont un meilleur sentiment d'efficacité en lien avec une amélioration des performances cognitives, de l'estime de soi et une meilleure connaissance de soi (96). L'activité physique favorise la perception positive des événements extérieurs et favorise l'optimisme.

Sur le plan de la santé sociale, les sports collectifs permettent le développement de compétences sociales, comme l'esprit d'équipe et la capacité à nouer des relations constructives. Les adolescents sont mieux intégrés socialement par rapport aux non pratiquants (94).

La combinaison de l'amélioration de la santé physique, psychologique et sociale favorise la performance scolaire et au travail. Les individus qui pratiquent une activité physique régulièrement ont un niveau de productivité supérieure à ceux ne pratiquent pas d'activité physique et sont moins souvent absent. Cela est en lien avec une diminution des sentiments d'anxiété et de désespoir (94,96). Les individus se disent moins épuisés et sont moins sujets aux burn-out (96).

La pratique d'une activité physique régulière favorise le développement d'un cercle psychologique vertueux où l'amélioration de la santé physiques et psychologique perçue,

favorise la santé sociale et la performance au travail, qui elle-même favorise l'amélioration de la santé physique et psychologique.

L'activité physique régulière a donc non seulement un impact positif sur la santé individuelle mais elle a aussi un impact économique positif sur la société.

9. Effets sur le sommeil (97,98)

La relation entre l'exercice physique et le sommeil est complexe. Même si l'exercice est bénéfique pour le sommeil, les modalités de pratique comme la durée, les heures d'exercice et dans la moindre mesure l'intensité modulent ces bénéfices. En effet, plusieurs études ont montré que la qualité du sommeil perçue par les patients s'améliore grâce à l'exercice physique régulier, même si aucune amélioration objective de la qualité de leur sommeil n'a été mesurée.

La mesure de paramètres objectifs du sommeil chez les pratiquants réguliers d'activité physique montre une augmentation de la durée totale de sommeil et une diminution de la durée des éveils nocturnes. En revanche, l'exercice modifie seulement de quelques minutes ces paramètres.

L'effet le plus intéressant de l'exercice est la resynchronisation de l'horloge biologique et des processus physiologiques sur le cycle de la lumière du jour. Les mécanismes impliqués dans cette resynchronisation sont peu connus. Mais il semble qu'il y ait une implication de la régulation du tonus sympathique et des sécrétions endocrines par l'exercice physique. Un des mécanismes les plus souvent cité est la régulation thermique. En effet, l'exercice physique provoque une baisse de la température corporelle favorable à l'endormissement. Toutefois, l'exercice peut aussi allonger le temps d'endormissement, puisqu'un exercice en début de soirée retarde la sécrétion de mélatonine, l'hormone induisant le sommeil.

Les bénéfices maximums de l'activité physique sur le sommeil sont obtenus pour un exercice aérobic d'intensité moyenne de plus d'une heure à raison de trois à quatre séances par semaine. La séance doit avoir lieu quatre à huit heures avant le coucher pour maximiser les bénéfices. L'exercice régulier prévient les troubles du sommeil, mais l'exercice a aussi montré un effet intéressant dans le traitement de certains troubles du sommeil en alternative aux hypnotiques.

2. Sport et société

1. **Etat des lieux de la pratique de l'activité sportive (95)**

En 2022, la part des Français âgés de plus de 15 ans qui ont pratiqué une activité physique et sportive s'élève à 72 %. Le nombre de pratiquants réguliers, c'est-à-dire qui pratiquent au moins une fois par semaine en moyenne, augmente de 6 points par rapport à 2018 et s'élève à 60 %. La part de pratiquants occasionnels, c'est-à-dire pratiquants moins d'une fois par semaine, est stable à 12% par rapport à 2018. Ces données indiquent une diminution de 6 points du pourcentage de non pratiquants par rapport à 2018, puisqu'il s'élève 28% en 2022.

La pratique d'une activité sportive régulière par les femmes aurait augmenté de 7 points en 4 ans, s'élevant en 2022 à 58%. Tandis que pour le pourcentage d'hommes pratiquant régulièrement s'élève à 62% Cette augmentation se limite à 5 points, réduisant ainsi l'écart entre les deux genres, 4 points en 2022 contre 6 en 2020.

La classe d'âge des moins 25 ans compte 78% de pratiquants réguliers. Ce chiffre augmente 3 points par rapport à 2018. C'est la classe d'âge comptant le plus de pratiquants réguliers. La hausse la plus importante est observée chez les plus de 40 ans. Une hausse de 8 points de la pratique régulière est enregistrée chez les plus de 70 ans (49%), par rapport à 2018.

La majorité des pratiquants le font tout au long de l'année. Seuls 16% pratiquent seulement lors des vacances ou de périodes particulières. Bien évidemment les pratiquants réguliers sont aussi les plus assidus.

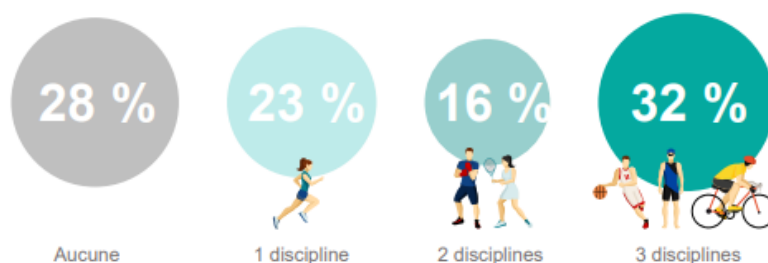


Figure 27: Diagramme présentant la part de français pratiquant plusieurs activités physiques et sportives. (18)

Le nombre de Français pratiquant plus de 3 activités différentes augmente de 3 points, tandis que le nombre de Français pratiquant 2 activités n'augmente que de 2 points. Le pourcentage de Français qui ne pratique d'une discipline reste stable (Figure 28). Toutes les catégories de sport présentent plus de pratiquants, mais la hausse la plus forte de 7 points, est enregistrée pour la marche.

Concernant les séances, 66% des pratiquants réguliers déclare une durée de plus de 45 minutes. L'intensité d'exercice choisie est modérée pour 53%, tandis que 16% rapportent pratiquer de façon intense, soit une augmentation de 4 points. Bien que la pratique solitaire reste majoritaire, une légère tendance à la baisse est observée.

La part de Français qui pratiquent en autonomie s'élève à 61%. Ce chiffre est stable mais ils sont plus nombreux à s'aider d'applications et de tutoriels tel que les montres connectées, les cardiofréquencemètres, les applications mobiles et de contenus partagés sur les réseaux sociaux. La part d'encadrement est faible puisque seulement 14% des pratiquants sont encadrés à chaque séance par un coach sportif ou un éducateur. Les pratiquants bénéficiant régulièrement d'un encadrement s'élèvent à 12%. En parallèle, 36% des participants utilisent des dispositifs de mesure de l'activité physique pendant la pratique. Fait surprenant, l'utilisation de ces dispositifs augmente fortement chez les non-pratiquants.

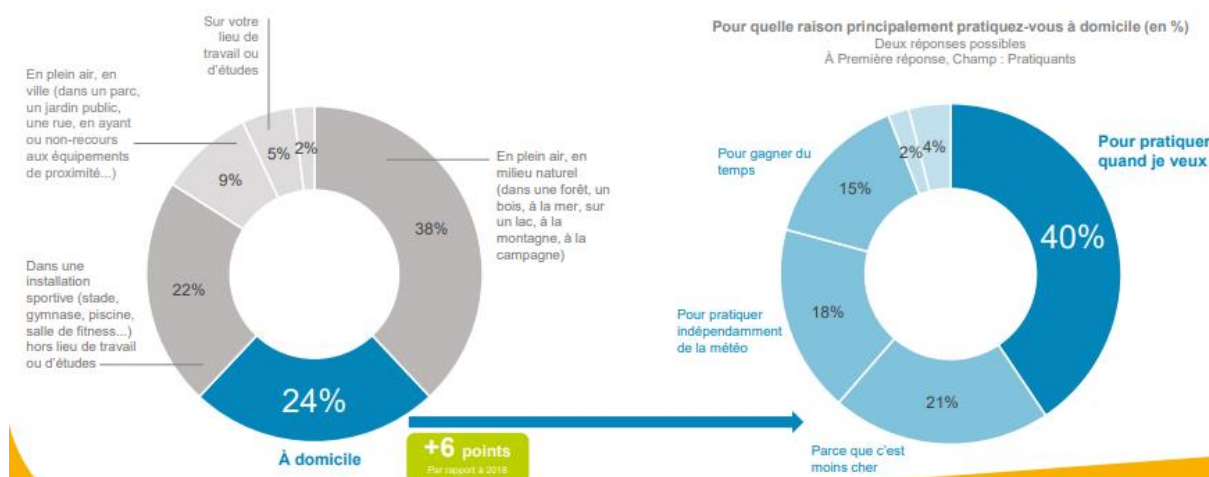


Figure 28: A gauche, un diagramme présentant les lieux de pratiques d'une activité physique (en %) et à droite un diagramme en présentant les raisons pour lesquels les pratiquent l'activité physique à leur domicile (en %) (18).

La pratique en plein air est la plus courante, suivie par la pratique à domicile, cette dernière ayant fortement augmentée et devenant le deuxième lieu de pratique devant les salles de sport. Les raisons expliquant ce changement sont la flexibilité d'emploi du temps, puis l'aspect financier. La pratique en structure commerciale comme les salles de sport augmente au détriment des associations (Figure 28).

Concernant l'adhésion à un club ou une association, les raisons principales sont l'obligation pour 35%, la pratique de la compétition pour 26% (32% chez les moins de 25 ans), l'accès aux équipements pour 21% et les assurances 18%. La pandémie a été responsable de la moitié des non-renouvellements de licence.

2. Déterminants de l'activité physique chez le sujet jeune :

La pratique d'une activité physique est déterminée par des facteurs individuels, interpersonnels, sociologiques et politiques. Ces facteurs sont interdépendants.

1. Facteurs individuels

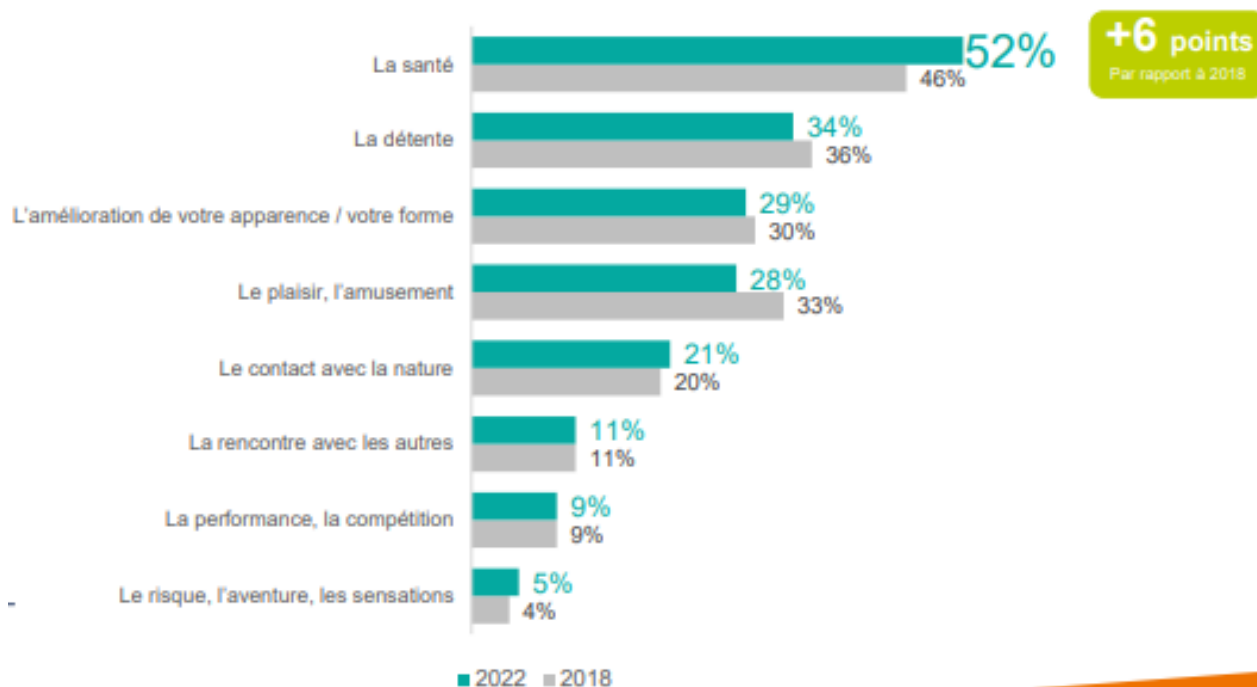


Figure 29: Diagramme en barre comparant les raisons pour lesquelles les Français pratiquent une activité physique et sportive en 2018 (en gris) et en 2020 (en bleu) (18).

La première motivation des Français qui pratique une activité sportive est la préservation ou l'amélioration de leur état de santé. Le plaisir est une motivation en recule (Figure 29).



Figure 30 : Diagramme en barre présentant les raisons pour lesquelles les Français ne peuvent pas pratiquer plus souvent une activité physique et sportive. En bleu foncé, la principale raison et en bleu ciel la deuxième raison avancée (95)

La motivation de pratiquer une activité physique est influencée par la perception de son état de santé et de ses propres capacités, ainsi que par les représentations et les connaissances de l'individu. Toutefois d'autres facteurs jouent un rôle important comme les facteurs sociaux et économiques.

En effet, les pratiquants réguliers invoquent comme principal frein à l'augmentation du temps consacré à la pratique d'une activité physique, les contraintes professionnels/scolaires ou familiales, suivi du coût jugé trop élevé. Pourtant 50% des pratiquants réguliers voudraient augmenter le temps consacré à ces activités (Figure 30) (95).

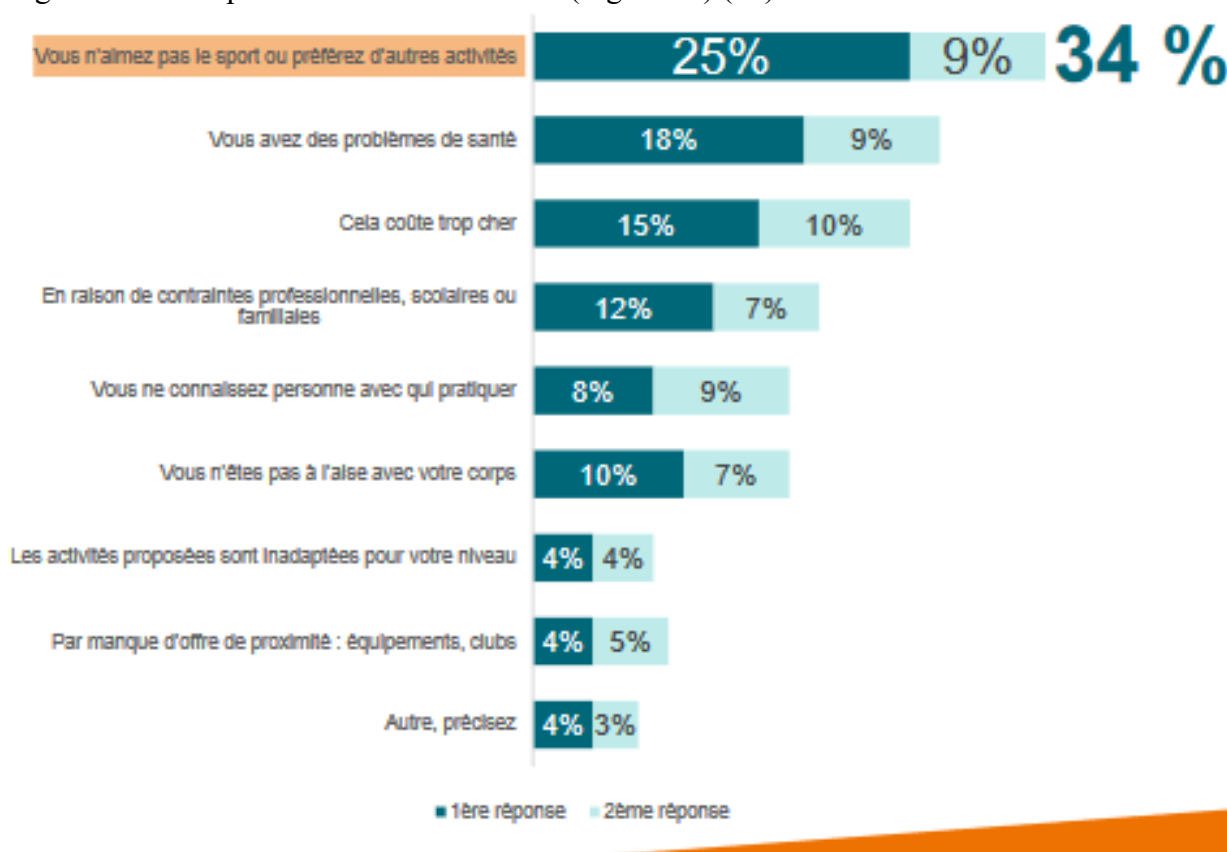


Figure 31: Diagramme en barres présentant les raisons pour lesquels les non pratiquants ne participent pas à une activité physique et sportive. En bleu foncé la principale raison et en bleu ciel la seconde raison avancée (18)

Chez les non pratiquants et pratiquants occasionnels, même si les principaux freins déclarés sont le manque d'intérêt pour le sport (25%) et les problèmes de santé (18%), le coût reste le principal frein pour 15% d'entre eux et les contraintes professionnels et familiales pour 12% (Figure 31) (95).

Dans la classe d'âge des 15-29 ans, les freins évoqués sont le coût et l'offre indaptée (20%), le désintérêt (18%), suivi des contraintes professionnels/scolaires et familiales (17%). Les freins liés à l'aspect psycho-sociologique concernent 13% des sondés. Dans cette catégorie, il est rapporté la crainte du regard des autres et la crainte du rejet par les autres pratiquants, ainsi que le manque d'accompagnant. La santé n'est un frein que pour 5% d'entre eux (99).

Un gradient social dans la pratique d'une activité sportive existe. Les catégories sociales les plus modestes comptent moins de pratiquants et pratiquent moins fréquemment que les catégories sociales supérieures. Même si une forte augmentation est constatée dans les classes les plus modestes.

2. Facteurs extrinsèques

a. Facteurs extrinsèques et liés à l'environnement proche

Les facteurs interpersonnels regroupent l'attitude vis-à-vis de l'activité physique des proches tels que les parents et les amis. Cette influence positive s'exerce par encouragement et/ou par mimétisme lorsque les proches exercent une activité physique et permet le maintien dans la durée de l'activité sportive. Cet effet est particulièrement important chez les enfants et adolescents d'autant plus qu'un adulte qui a pratiqué une activité sportive durant l'enfance sera plus actif qu'un adulte qui n'a pas pratiqué d'activité physique lors de l'enfance (100).

Le PNNS (Programme national nutrition santé) propose d'élargir à l'ensemble des écoles la méthode de l'étude ICAPS (Intervention auprès des Collégiens centrée sur l'Activité Physique et la Sédentarité) saluée par l'OMS. Cette étude menée dans des collèges d'Alsace, a fait augmenter d'une heure la pratique d'activité physique hebdomadaire de loisir et diminué le temps passé devant les écrans de vingt minutes.

L'intervention s'est déployée selon plusieurs axes. Premièrement, la motivation des enfants a été stimulée par l'apport de connaissances sur l'activité physique et la participation à des actions de sensibilisation. Deuxièmement, l'entourage proche des enfants a aussi été sensibilisé aux bienfaits de l'activité physique pour les enfants.

Lors de ces actions de sensibilisation, l'entourage a aussi été formé aux attitudes à adopter pour maintenir et encourager la pratique des enfants. Troisièmement, d'autres facteurs environnementaux ont été ciblés. En effet, l'organisation scolaire et les moyens disponibles ont été adaptés en faveur de la pratique de l'activité physique qu'elle soit scolaire ou non (101).

Les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle important puisque la mise à disposition d'infrastructures sportives, d'espaces verts et d'une offre variée de loisirs à proximité du domicile favorise la pratique d'une activité physique. Si entre les années 1960 et 1990, les pouvoirs publics ont massivement investis dans les structures sportives (gymnases, piscine, stades...) le fait est qu'aujourd'hui ces infrastructures sont vieillissantes et leur nombre n'est pas en adéquation avec l'ambition du sport pour tous (100).

Cette situation nuit au développement d'une offre plus diversifiée d'activités adaptées susceptibles de faciliter la pratique de l'activité physique dans les publics inactifs. Le public se détourne peu à peu des clubs et associations préférant l'offre privée toujours plus nombreuse et diversifiée ce qui favorise les inégalités d'accès financières et territoriales (100). De plus 3 français sur 10, se sont vu refuser l'inscription à un club ou une association sportive. Les refus touchent principalement les jeunes et les personnes ayant des revenus faibles (95). Afin d'universaliser la pratique sportive le PNNS propose de flécher en priorité les financements vers les populations les plus défavorisées (100).

b. Facteurs extrinsèques socio-politiques (100)

La société et les politiques ont un rôle dans la promotion de l'activité physique. Pendant longtemps, les médias et les politiques publiques ont mis en avant le sport de haut niveau. Cela a eu pour conséquence de renforcer un imaginaire collectif dans lequel le sport est associé à une pratique de compétition et à un culte de la performance, réservés aux athlètes. Cet imaginaire est encore largement partagé, ce qui décourage une frange de la population qui ne se reconnaît pas dans ce modèle.

Conscient de cette situation, le PNNS pour lutter contre ces représentations, propose le développement d'une banque de données d'image libre d'accès, de personnes de corpulences variées pratiquant différents sports. L'objectif est de favoriser la diffusion par les médias de masse, d'images de personnes de corpulence différentes faisant du sport. Le PNNS propose même que le CSA (Conseil supérieur de l'audiovisuel) contrôle la diversité de ces images.

Les stéréotypes de genres sont très présents dans le sport et sont banalisés. Ils freinent la pratique des sports les plus stéréotypés par les individus du sexe non associé à la pratique de la discipline. Les médias tentent de briser ces stéréotypes en diffusant plus souvent et à des heures de grande écoute, des compétitions sportives féminines, comme la coupe du monde de football féminin.

3. Mouvement du sport santé

1. Etat des lieux du mouvement sport-santé

Jusqu'à l'entre-deux-guerres, l'enseignement de l'activité physique et sportive était assuré par les militaires. À partir des années 1980, les sciences du sport émergent, menant à la création de la filière universitaire STAPS (Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives). Dans les années 1990, le concept international d'APA (Activité Physique Adaptée) s'impose en France. Cependant, le développement de l'APA rencontre diverses difficultés dues aux conflits entre les disciplines médicales, pédagogiques, sportives et sociales (102).

En 2016, la loi de modernisation de notre système de santé a établi un cadre pour l'APA, définissant celle-ci comme une pratique adaptée aux besoins spécifiques des personnes incapables de pratiquer dans des conditions ordinaires. Depuis 2016, elle peut donc être prescrite par le médecin traitant dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée.

Pour les patients présentant des limitations fonctionnelles sévères, seuls les professionnels de santé habilités sont autorisés à dispenser des actes de rééducation ou une activité physique adaptée. La loi de 2016, renforce l'aspect médical de l'APA au détriment de l'aspect pédagogique. La loi autorise les enseignants en APA, issus de la filière STAPS, à n'encadrer que des patients présentant des limitations fonctionnelles légères et moyennes (103).

Cependant, en attendant la structuration de l'offre de l'APA à l'échelle nationale, le gouvernement et le PNNS encouragent le développement de l'APA à l'échelle régionale. A ce niveau, l'APA progresse avec le tissage d'un réseau de 436 maisons sport-santé. Ces structures

sont pluridisciplinaires, elles font intervenir médecins généralistes, cardiologues, infirmiers, ergothérapeutes, enseignant d'APA, etc. Chaque profession apportant ainsi son expertise au sein d'une « maison » (100).

Ces maisons sport santé créées en 2019 ont pour but de favoriser l'activité physique et sportive en menant des opérations de promotion d'information sur les bienfaits de l'activité physique auprès du grand public. Elles servent d'interface entre le médical et le monde du sport en proposant plusieurs services aux patients comme la réalisation de bilans physique et psychologique.

De plus, elles orientent les patients vers les activités physiques qui leur correspondent le mieux, Un suivi personnalisé est assuré grâce au PASS'SPORT qui est un carnet de suivi et de liaison entre les encadrants de l'APA et le médecin. Il permet de consigner la progression et les limites identifiées. Les maisons sport-santé et bien-être s'appuient sur un réseau d'activités adaptées proposés par les associations et fédérations sportives. Un annuaire est disponible et directement accessible sur le site internet meddisport (104).

Depuis leur création les maisons de santé et de bien être indiquent avoir suivi plus de 360 000 personnes (100). Malgré ces résultats honorables, seuls 17% des patients éligibles à l'APA ont bénéficié d'une prescription médicale. En 2022, ce pourcentage augmente de 2 points par rapport à 2020 chez les non pratiquants et souligne le faible recours des prescripteurs à l'APA dans le traitement des pathologies en ALD pour lesquelles l'APA a montré des effets bénéfiques. Toutefois, comme pour l'activité sportive, l'un des principaux freins est financier. En effet à ce jour l'APA n'est pas remboursée, seul certaines mutuelles proposent des participations financières (Figure 32) (95).

Il ne faut pas, ici, prendre en compte les certificats médicaux d'absence de contre-indication à la pratique sportive ou les séances de kiné réalisées dans le cadre d'une rééducation

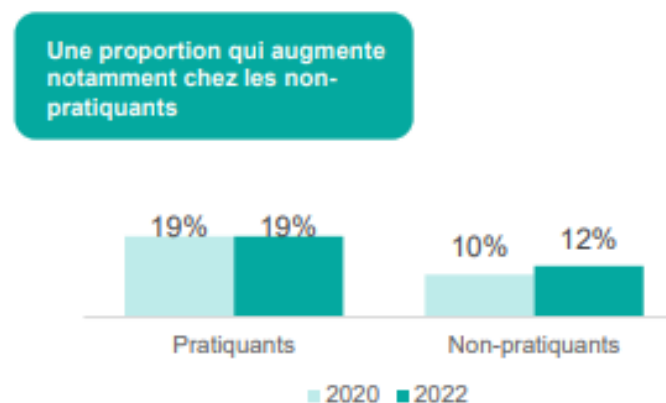
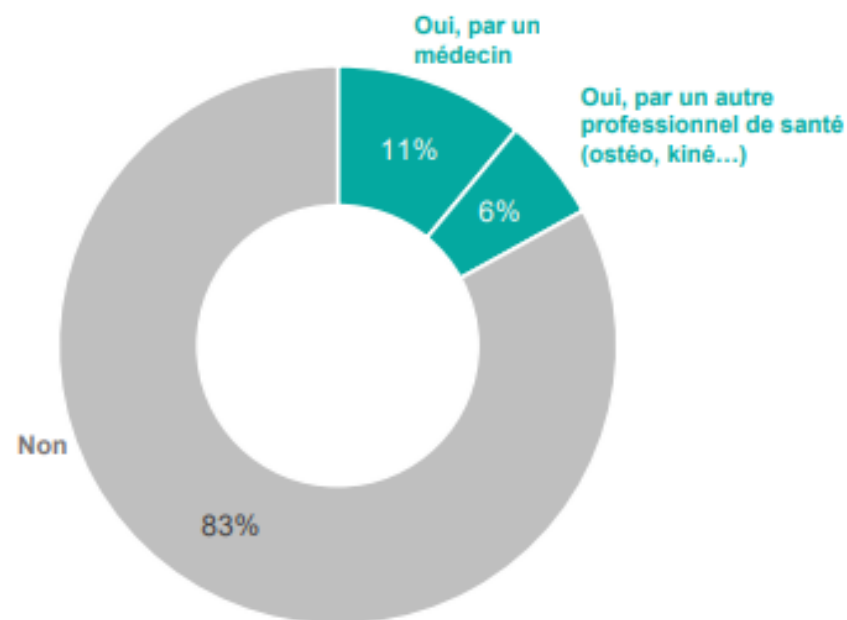


Figure 32: Diagramme présentant la part de Français bénéficiant d'une ALD éligible à l'APA, ayant bénéficié d'une prescription d'activité physique adaptée. A droite diagramme en barre présentant l'évolution entre 2020 et 2022 de la part des pratiquants et non pratiquants ayant bénéficié d'une prescription d'APA (18).

Conscient des bienfaits de l'APA et des blocages limitant le développement de l'APA, le PNNS propose d'augmenter le nombre de patients en ALD (Affection longue durée) bénéficiant de l'APA et d'élargir l'APA aux patients hors ALD.

Il est proposé d'inclure dans les séances d'éducation thérapeutique du patient des temps de sensibilisation à l'APA et de proposer des programmes adaptés à la pathologie.

Afin d'augmenter la prescription et la dispensation de l'APA, le PNNS recommande d'intégrer l'APA dans les recommandations de la HAS pour chaque maladie. Il recommande aussi d'améliorer la formation et l'interdisciplinarité des professionnels de l'APA et de la santé en créant un socle commun de formation par le biais d'unités d'enseignements communes. Des diplômes universitaires à destination des professionnels de santé sont déjà proposés par plusieurs universités.

Pour répondre à la question financière, le PNNS propose de mener des études médico-économiques permettant d'évaluer les gains pour la CPAM (caisse primaire d'assurance maladie) de l'APA. Cela permettrait aussi de mobiliser les financiers publics (collectivités territoriales, ministères) et privés, puis d'intégrer l'APA dans le parcours de soin remboursé par la CPAM (100).

2. Recommandation sur la pratique d'activité physique

a. Recommandations de l'OMS selon l'âge (105)

L'OMS a publié des recommandations précisant la quantité et le type d'activité physique nécessaires pour être en bonne santé. Ces recommandations sont déclinées par tranches d'âge.

Pour les enfants de 5 à 17 ans, l'OMS recommande au moins 1h par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée, tout en précisant que des séances d'endurance à intensité élevée doivent être réalisées au moins trois fois par semaine.

Pour les adultes de 18 à 64 ans, elle recommande au moins 2h30 d'activité par semaine d'endurance à intensité modérée. Toutefois, pratiquer 1h15 d'endurance à intensité élevée par semaine est une alternative. Il est possible de combiner les deux types d'activité. En plus, des activités d'endurance, des activités de résistances (renforcement musculaire) doivent être pratiquées deux fois par semaine à une intensité modérée ou élevée. L'OMS précise que ces recommandations sont relatives à une activité suffisante pour rester en bonne santé dans le cas où les activités sédentaires ont été remplacées par des activités d'intensité légère.

Pour tirer le maximum de bénéfices sur la santé, il faudrait atteindre 5h d'endurance hebdomadaire à intensité modérée ou 2h30 à intensité élevée. Tout en effectuant au moins deux fois par semaine des exercices de résistance d'une intensité au moins modérée.

b. Recommandation de la HAS concernant la pratique d'une activité physique (103,106)

La HAS préconise des règles de prudence pour prévenir les risques cardio-vasculaires et musculosquelettiques liés à l'activité physique.

L'intensité doit être adaptée en fonction des capacités du patient. Par exemple, les personnes sédentaires doivent débiter à une intensité faible ou modérée, puis augmenter l'intensité par paliers jusqu'au niveau d'activité décidé.

Les paliers sont plus ou moins longs en fonction du temps d'adaptation de chacun. La HAS stipule qu'une séance doit comporter une phase d'échauffement de 10 minutes en début de séance et une phase de récupération de 10 minutes en fin de séances, afin de revenir à une fréquence cardiaque de repos.

Il est recommandé de sensibiliser les patients sur les signes d'alertes qui nécessite de contacter le médecin :

1. Je signale à mon médecin toute douleur dans la poitrine ou essoufflement anormal survenant à l'effort *.
2. Je signale à mon médecin toute palpitation cardiaque survenant à l'effort ou juste après l'effort *.
3. Je signale à mon médecin tout malaise survenant à l'effort ou juste après l'effort *.
4. Je respecte toujours un échauffement et une récupération de 10 min lors de mes activités sportives.
5. Je bois 3 à 4 gorgées d'eau toutes les 30 min d'exercice à l'entraînement comme en compétition.
6. J'évite les activités intenses par des températures extérieures en-dessous de -5° ou au-dessus de 30° et lors des pics de pollution.
7. Je ne fume pas, en tout cas jamais dans les 2 heures qui précèdent ou suivent mon activité sportive.
8. Je ne consomme jamais de substance dopante et j'évite l'automédication en général.
9. Je ne fais pas de sport intense si j'ai de la fièvre, ni dans les 8 jours qui suivent un épisode grippal (fièvre - courbatures).

* Quels que soit mon âge, mes niveaux d'entraînement et de performance, ou les résultats d'un précédent bilan cardiologique.

c. Recommandations sur la prescription d'activité physique (106)

Comme expliqué précédemment, la loi autorise la prescription d'activité physique par les médecins, sans pour autant autoriser son remboursement par la solidarité nationale. Pour prescrire un programme d'APA, le prescripteur doit s'assurer que le patient respecte quatre conditions :

- Premièrement, le patient doit présenter une maladie ou d'un état fonctionnel pouvant être amélioré par l'APA.
- Deuxièmement, le patient ne doit pas pratiquer régulièrement une activité physique conforme aux recommandations de l'OMS.

- Troisièmement, il n'est pas possible pour le patient d'augmenter seul son niveau d'activité physique d'une façon sûre et adaptée.
- Et pour terminer le patient doit accepter de suivre un programme d'APA et d'adopter un mode de vie plus actif.

Avant de rédiger l'ordonnance ou de conseiller une activité physique, il faut évaluer l'état de santé du patient afin de s'assurer de l'absence de contre-indication. Pour cela, toute personne de 15 à 69 ans souhaitant pratiquer une activité physique d'une intensité au moins modérée doit remplir un auto-questionnaire d'aptitude à l'activité physique de sept questions Q-APP+ :

- Votre médecin vous a dit que vous étiez atteint d'un problème cardiaque ou d'une hypertension ?
- Ressentez-vous une douleur à la poitrine au repos, ou au cours de vos activités quotidiennes ou lorsque vous faites de l'AP ?
- Éprouvez-vous des pertes d'équilibre liées à des étourdissements ou avez-vous perdu conscience au cours des 12 derniers mois ? Répondez non si vos étourdissements étaient liés à de l'hyperventilation (y compris pendant une AP d'intensité élevée).
- Avez-vous déjà été diagnostiqué d'une autre maladie chronique (autres qu'une maladie cardiaque ou d'hypertension artérielle) ? (Lister les maladies)
- Prenez-vous actuellement des médicaments prescrits pour une maladie chronique ? (Lister les maladies et les médicaments)
- Avez-vous présentement (ou avez-vous eu dans les 12 derniers mois) des problèmes osseux, articulaires, ou des tissus mous (muscle, ligament, ou tendon) qui pourraient être aggravés par une augmentation d'AP ? (Lister vos problèmes médicaux)

NB. Répondez non si vous avez déjà eu un problème dans le passé, mais qui ne limite pas votre pratique d'AP présente.

- Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous ne devriez pas faire d'AP sans supervision médicale ?

Si une réponse au questionnaire est « OUI », alors une évaluation médicale minimale par le médecin traitant est nécessaire. En revanche, il n'existe aucune contre-indication à la pratique d'une activité physique d'intensité légère.

Malgré un résultat favorable à l'auto-questionnaire, certaines situations nécessitent obligatoirement une évaluation médicale minimale. C'est le cas des plus de 70 ans souhaitant pratiquer une activité physique d'intensité au moins modérée, mais aussi pour les plus de 45 ans souhaitant pratiquer une activité physique d'intensité très élevée sans entraînement.

Dans le cadre d'une prescription d'APA le médecin propose systématiquement une évaluation médicale minimale. Il s'assure ainsi que la pathologie est équilibrée. L'activité physique et sportive est contre-indiquée chez les patients symptomatiques.

Au cours de l'évaluation médicale minimale, le médecin traitant recherche des symptômes de maladie cardio-vasculaire et/ou respiratoire, évalue le risque d'accident cardiovasculaire et les risques inhérents à la pratique d'une activité physique. De plus, il évalue aussi le niveau d'activité du patient, ainsi que la motivation et les freins. Et enfin, en fonction du résultat de

l'évaluation, il décide de l'intensité de l'activité physique ou sportive qu'il va prescrire, en tenant compte des risques inhérents à celle-ci.

Le site internet MEDICOSPORT-SANTE ressource et détaille les caractéristiques des différentes disciplines proposées par les fédérations sportives. Si l'évaluation médicale minimale relève des risques une consultation médicale d'activité physique est prescrite.

Le déroulé d'une consultation médicale d'activité physique est bien établi. Elle commence par un interrogatoire visant à prendre connaissance des habitudes du patient, de ses antécédents mais aussi de déterminer les limitations et les contre-indications à l'AP.

Le médecin pratique un examen physique complet et évalue le niveau de risque cardiovasculaire. Cette phase de l'entretien recherche l'ensemble des contre-indications à la pratique d'une activité physique possibles.

Il s'en suit un entretien motivationnel. Le médecin évalue l'intérêt pour l'activité physique choisie, repère les obstacles et identifie les motivations. Cette évaluation est particulièrement importante, puisqu'un programme d'APA consiste en 3 séances par semaine d'une durée de 45min à 1h durant une période de 3 mois.

Afin d'adapter au mieux le programme, plusieurs niveaux de prescription d'activité physique existent. Les différents niveaux correspondent à un niveau de médicalisation et d'encadrement de l'activité physique en fonction des limitations fonctionnelles du patient.

Pour chaque niveau, les professionnels pouvant dispenser l'activité est bien établi :

- Les niveaux 1 et 2 ne correspondent pas à une activité physique et sportive ordinaire. Le niveau 1 correspond à une intervention de rééducation ou de réadaptation à réaliser par un professionnel de santé.
- Le niveau 2 fait intervenir des professionnels de l'APA tel que les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes ou les enseignants en APA. Le niveau 2 est une thérapie non médicamenteuse, il s'agit donc d'un programme d'activité physique adapté et personnalisé selon les besoins, les contraintes et les objectifs définis d'un commun accord entre le médecin et le patient.
- Les niveaux 3 et 4 correspondent aux patients qui ont besoin d'une augmentation de l'activité physique mais pour lesquelles l'adaptation de l'activité physique n'est pas nécessaire. Le niveau 3 correspond à la pratique avec encadrement, alors que le niveau 4 correspond à une pratique sans encadrement. Le niveau 4 nécessite une adhésion à la pratique de l'activité physique et une capacité à organiser de manière autonome sa pratique.

Au bout d'une période de 3 mois, le médecin évalue lors d'une consultation le déroulé de l'intervention et son efficacité. En fonction de l'évolution de la pathologie et du mode de vie du patient, il renouvelle ou non sa prescription en tenant compte des changements.

TROISIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR L'ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DEPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX ?

1. Trouble dépressif caractérisé

1. Service Médical Rendu

1. Indication

La relation entre l'exercice et la santé mentale est connue depuis l'Antiquité : Platon, Aristote, Socrate, tous recommandent la gymnastique dans la quête de l'hédonisme. Platon considère la gymnastique indispensable dans l'éducation des plus jeunes.

Pourtant, ce n'est seulement qu'en 2010 que l'OMS recommande l'activité physique comme traitement complémentaire du trouble dépressif caractérisé (107). Depuis 2019, la HAS propose la prescription en monothérapie de l'APA dans le traitement du TDC d'intensité légère à modérée et en association avec un traitement pharmacologique dans le TDC d'intensité modérée à sévère (108).

Cette recommandation est confirmée par plusieurs sociétés savantes à travers le monde, bien que des différences subsistent. Par exemple, la société britannique recommande l'exercice en groupe, tandis que la société néozélandaise préconise des exercices combinant activité aérobie et résistance. L'association américaine, quant à elle, recommande tout type d'activité physique.

Malgré ces recommandations, le DSM-V ne considère toujours pas l'activité physique comme une alternative suffisamment fiable et ne la recommande que dans les cas de résistance aux psychothérapies et aux traitements médicamenteux. (109).

2. Efficacité

Une multitude d'études, avec un bon niveau de preuves, ont été menées ces dernières années. Elles s'accordent toutes sur le fait que l'activité physique améliore significativement les symptômes de dépression. Toutefois, l'extrême variabilité des protocoles d'intervention ne permet pas de conclure à une preuve scientifique irréfutable. En effet, la puissance de l'effet antidépresseur rapporté varie considérablement, de faible à fort en fonction de la méthodologie de l'étude.

Quelques métaanalyses récentes, comme celle de Noetel et al.(2024), portant sur 248 études et 14 000 patients, décrivent un effet antidépresseur modéré de l'exercice physique en monothérapie. En association, contrairement aux revues parues précédemment, il est rapporté

que l'exercice augmente l'efficacité des antidépresseurs ISRS. Cette métaanalyse est la plus récente et celle qui inclue le plus d'études comparatives randomisées et le plus de patients. De plus, les données de chaque étude sélectionnée ont été standardisées afin d'utiliser l'inventaire de dépression de Beck et l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton. Ce travail permet la comparabilité des résultats. Cette métaanalyse est aussi intéressante, car c'est la première métaanalyse en réseau comparant les différents types d'activité physique, ce qui permet de comparer les traitements du TDC de sévérité faible à modérée et l'effets des différentes modalités d'exercice (109).

Peu d'études examinent l'efficacité de l'activité physique seule dans le cadre du TDC d'intensité élevée, probablement pour des raisons éthiques. En effet, est-il raisonnable de priver un patient souffrant d'une maladie grave d'un traitement efficace, sûr et validé dans l'objectif de prouver la probable efficacité d'une intervention ? Néanmoins, dans le cas d'un TDC sévère, l'activité physique est recommandée en tant que traitement car la gravité de la dépression est souvent associée à une forte inactivité physique et l'activité améliore la qualité et diminue les effets indésirables des antidépresseurs (110).

D'autres éléments plaident en faveur de l'APA. D'une part, le délai d'action rapide, de seulement trois jours, contre plusieurs semaines pour les autres thérapies, hormis l'électroconvulsivothérapie.

Noetel et al.(109) rapportent toutefois que la puissance de l'effet varie en fonction de plusieurs critères, tels que la nature de l'activité, l'âge et le sexe de l'individu. A ce jour, seules quelques études proposent une analyse en sous-groupe. De plus, peu d'études évaluent l'impact des facteurs extrinsèques et intrinsèques comme la motivation.

L'effet curatif de l'activité physique sur le TDC a fait l'objet de nombreuses études, cependant l'étude de l'activité en tant que traitement préventif a fait l'objet de moins d'études. Pourtant l'activité physique est plébiscitée par la communauté scientifique comme un excellent moyen de prévention de nombreuses maladies chroniques. A ce jour, il est établi qu'il existe un lien bidirectionnel entre inactivité physique et TDC. En effet, plus un individu est inactif plus le risque de TDC est élevé. A l'inverse, il est aussi établi que plus symptômes dépressifs sont sévères, plus les comportements sédentaires sont présents.

Plusieurs études concluent que l'exercice physique diminue le risque de développer un TDC, certaines observe une diminution du risque de 45%, tandis que d'autres constatent une diminution de 30% du risque après 4h d'exercice d'endurance à intensité modérée (96,110,111). L'activité physique participe à l'apparition et au maintien d'un état de santé mentale optimal chez les personnes en bonne santé. Ce concept qualifie un état dans lequel un individu présente une humeur positive, en plus de ne pas souffrir de troubles psychiatriques. En d'autres termes c'est l'état de santé mentale le plus bénéfique qu'un individu puisse atteindre et il constitue une sorte « réserve fonctionnelle psychologique » face au stress et aux chocs psychologiques. Si tous les types d'activité physique sont à encourager, les sports d'équipes sont à privilégier, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Ils sont sources d'interactions sociales

positives ce qui stimule le sentiment d'appartenance à un groupe, l'estime de soi et le sentiment d'auto-efficacité. L'effet protecteur de l'activité physique vis-à-vis de la dépression contribuerait aussi à prévenir les rechutes (108,110).

L'exercice physique est reconnu pour ses effets préventifs sur beaucoup des comorbidités du TDC : troubles anxieux, conduites addictives, troubles cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires et rhumatologiques. Les maladies chroniques sont responsables de 86% des décès en 2019 dans le monde. En 2016, l'ANSES estime que l'activité physique permet de réduire le risque de mortalité précoce d'au moins 29%, cette baisse pouvant atteindre jusqu'à 41% dans certaines conditions (108,110).

3. Type et posologie de l'activité physique (112)

L'activité physique a prouvé son efficacité dans la prévention et le traitement de la dépression, à condition que le patient soit suffisamment motivé pour pratiquer régulièrement. Etant donné que l'aspect ludique de l'activité est subjectif, il est important de laisser le patient choisir l'exercice qui lui convient. Les études ne relèvent pas de différence significative d'efficacité entre les exercices d'endurance, de résistance et les exercices mixtes (111).

Pourtant, Noetel et al.(2024) concluent dans leur méta-analyse en réseau, que les disciplines ont une efficacité variable, mais les études utilisées présentent un faible niveau de preuve. Par ordre décroissant d'efficacité, ils citent : la marche ou le jogging, le yoga, la musculation, l'exercice aérobic mixte puis le tai-chi et le qi gong. Les activités ayant la meilleure observance à long terme sont le yoga et la musculation (109).

Une étude évaluant l'efficacité de la danse a montré un effet antidépresseur puissant, supérieur aux autres activités. Toutefois, selon l'âge, le sexe, les traitements associés, et l'adéquation entre les motivations et les leviers psychologiques activés, l'effet antidépresseur d'une discipline pourrait varier (110). Il est donc nécessaire d'explorer davantage cette hypothèse.

Certaines disciplines comme le yoga, tai-chi, qi gong sont centrées sur la conscience de soi. Comme pour les arts martiaux, l'effet thérapeutique s'étend bien au-delà de l'aspect mécanique de l'exercice. Ils reposent sur les principes spirituels enseignés, la sacralisation du lien corps-esprit et le concept du « Kai » qui caractérise l'extériorisation des émotions par le mouvement. Ces pratiques renforcent le contrôle de soi, ce qui se traduit par une diminution de la colère, de l'agressivité et de la dépendance à la nicotine (113).

L'OMS recommande 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine ou 75 minutes à intensité élevée. Tandis que, le National Institute for Clinical Excellence recommande 45 minutes à 1 heure, trois fois par semaine pendant au moins 12 semaines (113). Toutefois, ces recommandations sont établies avec l'objectif d'induire des bénéfices élargis sur la santé.

Des études visant à déterminer la dose d'exercice nécessaire pour induire des bénéfices sur la santé mentale montrent que ces effets se manifestent après une durée d'exercice supérieure à 20 minutes. Legrand suggère 2 à 4 séances d'exercice de 30 minutes par semaine pendant 6 à 12 semaines, avec une intensité de 60 à 80 % de l'intensité maximale du patient.

« Ceux qui s'adonnent exclusivement à la gymnastique parviennent à une disposition d'une excessive brutalité, alors que ceux qui se consacrent uniquement à la musique et à la poésie deviennent plus mous que ce qui est bon pour eux. »

Platon, *République*, III, 410d

Platon décrivait déjà dans son temps un niveau d'activité pour lequel les effets néfastes l'emportent sur les bénéfices. Même si aucune durée précise ne fait consensus, l'ANSES précise que, au-delà de 90 minutes par jour d'AP à haute intensité, les bénéfices du sport dont l'amélioration de la santé mentale, diminuent. L'effet de l'activité physique sur la santé suit une courbe en U inversé, ce qui signifie que chaque intervention doit être personnalisée en fonction du profil du patient.

L'administration de l'activité physique est d'autant plus difficile que les patients les plus dépressifs sont ceux qui sont les moins actifs. La dépression par essence est un frein à l'activité physique puisque l'absence d'envie est une barrière motivationnelle importante.

En effet, 61% des patients atteints de troubles psychiatriques considèrent les barrières psychologiques comme un obstacle à la pratique et 50% d'entre eux considèrent le manque d'encouragement comme un frein (110).

Ces limites motivationnelles spécifiques aux individus souffrant de TDC sont exprimées lors de l'initiation de l'entraînement mais elles s'estompent au fur et à mesure de l'avancée de l'entraînement.

D'autres facteurs sont évoqués comme la fatigue et le manque d'énergie pour 45% d'entre eux et seulement 27% invoquent des problèmes sociaux et 19% citent le manque de temps.

Pour faire face à ces limitations, l'accompagnement par un professionnel formé, ainsi l'élaboration d'un programme personnalisé et la mobilisation de leviers ciblés lors des entretiens constituent des solutions efficaces (113).

4. Mécanismes d'actions dans le TDC (111,114)

L'effet thérapeutique de l'exercice est imputable à des mécanismes biologiques et psychologiques.

- Mécanismes biologiques :

Pour rappel, dans le TDC, les concentrations de BDNF sont diminuées et les neurotransmissions sont perturbées dans les zones cérébrales du cerveau limbique, entraînant des changements morphométriques et des dysfonctionnements dans plusieurs voies neuronales. Ces dysfonctionnements sont à l'origine des altérations des fonctions cognitives, exécutives et émotionnelles, qui sont responsable des symptômes du TDC.

L'exercice améliore les capacités cognitives, exécutives et émotionnelles des patients atteints de TDC, grâce à l'amélioration des voies neuronales et des caractéristiques morphométriques des zones cérébrales lésées dans la dépression. Le rétablissement de la neuroplasticité défaillante chez les patients atteints de TDC dans ces zones est attribué à l'augmentation des concentrations de facteurs de croissance comme le BDNF, ainsi qu'au rétablissement des neurotransmissions. Toutefois, l'exercice a la particularité de modifier également d'autres causes sous-jacentes de la dépression.

Premièrement, des études menées chez les patients dépressifs ont montré une diminution des marqueurs de l'inflammation comme la CRP, le TNF α et IL1 β . Cette diminution est associée à une amélioration des symptômes dépressifs. L'hypothèse la plus rependue stipule que l'effet anti-inflammatoire de l'exercice neutralise la neuro-inflammation locale observée dans le TDC. Pour rappel, cette neuro-inflammation locale est en partie responsable de l'altération du fonctionnement des cellules gliales et des neurotransmissions. En revanche, l'effet anti-inflammatoire de l'exercice semble n'avoir qu'un effet mineur sur l'amélioration des symptômes (110,115).

Deuxièmement, la dépression est liée à un cercle vicieux oxydatif important, à l'origine du dysfonctionnement des mitochondries. Comme mentionné précédemment, l'exercice améliore le fonctionnement mitochondrial ainsi que les systèmes anti-oxydants. La rupture de ce cycle vicieux oxydatif induit la diminution de facteurs neurotoxiques et inflammatoires. Il en résulte des changements épigénétiques qui participent au rétablissement des neurotransmissions glutamatergiques et sérotoninergiques (115).

Troisièmement, le TDC est associé à une dérégulation du feedback de l'axe HPA, qui se caractérise par une hypercortisolémie prolongée. Comme expliqué précédemment, l'hypercortisolémie induit des changements d'expression génique et épigénétique délétères, responsable de modifications de l'architecture cérébrale et du bon fonctionnement des neurotransmissions, notamment glutamatergiques. Lors d'un exercice physique, la sécrétion de cortisol augmente et la sensibilité tissulaire est modulée pour protéger les tissus des effets délétères liés à de fortes concentrations de cortisol. Des études ont montré que l'exercice à long terme régularise la cortisolémie, probablement en modifiant la sensibilité des récepteurs au cortisol (115).

Pour résumer, l'exercice est à l'origine de modifications majeures du fonctionnement de l'organisme, dont certaines produisent un effet antidépresseur : rétablissement de la neuroplasticité, baisse de la neuro-inflammation, action antioxydante, baisse de la concentration en cortisol ; Contrairement aux autres thérapies, l'exercice agit directement sur la quasi-totalité des altérations physiopathologiques associées au TDC, connues et suspectées à ce jour.

- Mécanismes psychologiques :

L'exercice procure des bienfaits psychologiques immédiats et de courte durée. Premièrement, il réduit les ruminations d'idées noires grâce à un effet de distraction. Pendant l'exercice, toutes

les fonctions cérébrales sont focalisées sur l'analyse des signaux extérieurs et l'exécution des tâches, reléguant ainsi les idées noires au dernier plan. C'est ce qu'on appelle l'effet de distraction (108,110).

L'exercice induit un soulagement psychologique immédiat, caractérisé par une diminution des niveaux de stress et de tension. Ce soulagement est provoqué par des mécanismes biologiques tels que la libération d'endocannabinoïdes et le rebond parasympathique post-exercice. Enfin, l'accomplissement d'objectifs sportifs et la capacité de relativiser les échecs renforcent la perception de l'efficacité personnelle et le sentiment de contrôle de soi chez les patients dépressifs.

A long terme, une pratique régulière induit des changements profonds et bénéfiques dans le fonctionnement psychologique, en mobilisant à la fois des facteurs psychologiques intrinsèques ou extrinsèques.

L'amélioration de l'estime de soi favorise la perception et le développement des ressources de l'individu. Ainsi, face à une situation complexe, l'individu se sent plus à même de faire face, ce qui réduit l'activation des systèmes du stress et réduit l'attribution d'une valence émotionnelle négative lors de l'analyse de la situation. De plus, la répétition d'événements dans un contexte ludique et donc en l'absence de menace, permet de désamorcer le biais attentionnel négatif. En résumé, l'activité physique contribue à une perception et une évaluation plus neutre des événements, ce qui participe à la réduction du stress et au désamorçage du prisme négatif du TDC (108,110).

L'APA mobilise aussi les facteurs psychologiques extrinsèques, car elle constitue un apprentissage lors duquel le patient apprend à distinguer les événements qui dépendent du patient et ceux qui lui sont indépendants. Le patient reconstruit ainsi une relation saine, à la fois avec lui-même, le soi et avec le monde extérieur, ainsi qu'avec les autres personnes. De ce fait, l'APA constitue un espace propice à l'adoption de nouvelles stratégies comportementales et relationnelles (108,110).

Malgré l'accumulation de preuves directes ou indirectes, indiquant que la pratique d'une activité physique a un effet antidépresseur à court et long terme chez les individus dépressifs, il est difficile de quantifier l'impact de chacun des mécanismes, qu'ils soient biologiques, psychologiques et sociologiques.

2. Amélioration du service médicale rendu

Maintenant que l'exercice est reconnu comme une thérapie efficace contre la dépression, il reste à déterminer sa place dans l'arsenal thérapeutique, en comparaison des traitements reconnus, tels que les antidépresseurs et la psychothérapie.

Plusieurs études comparatives ont été réalisées, mais la grande hétérogénéité des protocoles et les zones d'ombres entourant l'efficacité de chaque thérapie, ne permettent pas d'appréhender avec exhaustivité la place que l'exercice pourrait occuper dans l'arsenal thérapeutique.

En effet, les études comparant l'exercice aux antidépresseurs ne montrent pas de différences d'efficacité significative. Toutefois, ces observations sont à relativiser. Certaines études indiquent que certains antidépresseurs sont plus efficaces que d'autres, mais surtout elles avancent que l'efficacité des antidépresseurs dépend de la sévérité du TDC. Concrètement, plus le trouble est sévère, plus les antidépresseurs ISRS s'avèrent efficaces, tandis que l'exercice a une efficacité globale moyenne (45).

Ainsi, cela introduit l'hypothèse que dans le cadre d'un TDC d'intensité légère, l'exercice pourrait être plus efficace que les antidépresseurs, alors qu'à l'inverse dans le cadre d'un TDC sévère, l'exercice semble moins efficace que les antidépresseurs mais complémentaire (109).

Noetel et al.(109) n'ont pas mesuré de différence d'efficacité significative entre la psychothérapie et une thérapie par l'APA. Cependant, ces thérapies reposent sur le principe de personnalisation, il est donc difficile de tirer des conclusions à partir de ces métaanalyses. Pour les futures études comparatives, il est essentiel d'identifier au préalable l'impact de chaque intervention sur les différents leviers psychologiques altérés dans le TDC. Par exemple, il faut déterminer quelle discipline sportive améliore le plus l'estime de soi et la comparer aux psychothérapies qui ciblent également ce facteur.

L'utilisation de l'APA en tant que traitement adjuvant des antidépresseurs ou de la psychothérapie n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport aux monothérapies (109).

L'acceptation et l'observance des différentes thérapies est un problème récurrent dans la prise en charge du TDC. Noetel et al.(109) décrivent un taux d'abandon légèrement plus élevé dans le groupe APA par rapport aux groupes antidépresseur et psychothérapie. Toutefois, d'autres études faisant varier les modalités d'encadrement de l'APA sont nécessaires pour mieux comprendre ces différences (109).

Pour conclure, l'APA ne présente pas un effet antidépresseur supérieur aux autres thérapies, cependant elle présente plusieurs avantages.

Premièrement, elle a un délai d'action de quelques jours, contrairement aux autres thérapies, à l'exception de l'électro-convulsivothérapie.

Deuxièmement, l'APA est l'intervention qui diminue le plus les récurrences de TDC après un an chez les patients en rémission.

Troisièmement, lorsque l'intervention est bien encadrée, elle présente peu de risques et d'effets indésirables, et bénéficie d'une meilleure acceptation par rapport aux antidépresseurs.

Quatrièmement, c'est la seule thérapie qui agit directement sur les comorbidités et les facteurs de risques liés aux modes de vie fortement associés à la dépression (108).

Malgré ces avantages, l'APA pour être efficace sur le long terme, nécessite un accompagnement par des professionnels formés aux spécificités du TDC, or à ce jour les structures et

l'encadrement sont insuffisants par rapport aux besoins de la population. L'APA reste incontournable dans le traitement du TDC, grâce à la diversité de ces bienfaits, et doit faire l'objet d'un développement prioritaire dans cette indication, car elle est la seule alternative viable aux antidépresseurs à grande échelle et à faible coût. La psychothérapie, malgré son efficacité incontestable, nécessiterait, pour son développement à grande échelle, des ressources humaines et financières considérables, ce qui serait difficilement soutenable pour les finances des systèmes de santé de nombreux pays.

2. Troubles anxieux

1. Service Médical Rendu

1. Indication

L'exercice physique est de plus en plus recommandé en première intention dans le traitement des troubles anxieux, par les institutions comme l'INSERM, la HAS et son équivalent australien. L'amélioration de l'hygiène de vie se situe en première ligne des recommandations du traitement des troubles anxieux et en particulier du TAG. Toutefois, les modalités d'exercice apportant un effet anxiolytique maximal, ne sont généralement pas décrites. En pratique, il est encore considéré comme un traitement alternatif et complémentaire dans de nombreux pays.

En prévention primaire, les bénéfices de l'exercice physique ne se limitent pas à une diminution de l'anxiété non pathologique. D'une part, les individus pratiquants régulièrement présentent une humeur positive plus fréquemment que les individus ne pratiquant pas, en plus de présenter un niveau d'anxiété trait plus faible. D'autre part, l'exercice améliore la gestion du stress. En effet, il améliore la résistance aux manifestations physiques du stress et réduit le temps de récupération suite à un stress. Dans le milieu professionnel, cela se traduit par une diminution des arrêts maladie, une diminution du sentiment d'épuisement et une augmentation de la productivité.

2. Efficacité

Comme pour les troubles dépressifs, malgré des études prometteuses, la grande hétérogénéité des protocoles a conduit à des résultats contradictoires.

Ce n'est que depuis quelques années que l'étude de l'activité physique en tant que traitement des troubles anxieux fait l'objet d'un regain d'intérêt (116).

A ce jour, il est établi que l'activité physique exerce un effet protecteur contre les troubles anxieux. La prévalence des troubles anxieux est plus faible dans la population des individus pratiquant une activité physique régulière, en comparaison à la population ne pratiquant pas d'activité physique. L'intérêt préventif de l'activité physique est avéré, peu importe le sous-type de troubles anxieux (22).

La revue Singh et al. (2024), examine l'effet de l'exercice sur la détresse psychologique, les troubles de l'humeur et anxieux. Pour l'anxiété, elle inclut 171 études comparatives randomisées et 10 952 patients. Cette revue utilise plusieurs échelles d'évaluation de l'anxiété afin d'évaluer l'impact sur les différents états d'anxiété : l'anxiété pathologique, l'anxiété trait et les manifestations anxieuses non pathologiques. Il a été observé un effet anxiolytique modéré de l'exercice physique sur ces trois états d'anxiété (117).

La métaanalyse de Asmundson et al.(116), portant sur 15 études comparatives randomisées, décrit un aussi effet curatif modéré chez les personnes atteintes de troubles anxieux diagnostiqués, ou présentant un haut niveau d'anxiété. L'évaluation se faisant sur la base d'autoévaluation ou sur l'observation clinique des observateurs.

3. Type et posologie de l'activité physique

Dans les études Singh et al.(117) et Asmundson et al.(116) l'effet anxiolytique est observé pour tous les types d'exercices : endurance, résistance, mixte, corps-esprit. Singh et al.(117), indique que l'exercice mixte et les disciplines corps-esprit comme le yoga ou le taï-chi, ont provoqué une baisse plus marquée de l'anxiété que les exercices de résistance ou d'endurance. En revanche, aucune différence significative d'effet n'a été observée entre les différents types d'exercice. Cette variabilité d'effet pourrait être liée à la mobilisation de leviers psychologiques différents selon la discipline pratiquée (116).

Singh et al.(117) observent un effet anxiolytique quel que soit le niveau d'intensité, avec cependant un effet plus puissant pour l'intensité moyenne et élevée. Asmundson et al.(116) concluent que l'intensité de l'exercice est corrélée positivement à l'efficacité. Les exercices d'intensité élevée ont provoqué un effet anxiolytique plus puissant et plus durable. Cette conclusion est à nuancer puisque l'intensité élevée diminue l'adhésion à l'intervention et augmente le niveau d'abandon, en particulier pour les individus qui ne pratiquent pas déjà fréquemment une activité physique (116).

Pour obtenir un maximum d'effets bénéfiques, une séance doit durer au moins vingt minutes et être répétée trois à quatre fois par semaine. Selon Asmundson et al.(116), le programme d'entraînement doit s'étendre sur au moins dix semaines. Il est précisé que plus le programme d'entraînement est long, plus l'effet anxiolytique à long terme est durable. En revanche, Singh et al.(117) n'observent pas de différences d'efficacité entre une période d'entraînement de douze semaines et une période plus longue.

4. Mécanisme d'action dans les troubles anxieux

Il est indéniable que l'exercice est associé à un effet anxiolytique, en revanche les mécanismes qui en sont à l'origine, sont nombreux et de nature différente. Certains sont de nature psychologique, tandis que d'autres sont de nature biologique. De plus, leur mise en jeu répond à une cinétique particulière qui dépend des modalités de l'exercice. Les études menées pour éclaircir ces mécanismes sont limitées et sont d'un faible niveau de preuve à cause de la

méthodologie employée. En conséquence, aucune recommandation reposant sur des preuves solides ne peut être établie (116).

Premièrement, l'exercice active le système nerveux sympathique ce qui se traduit par une tachycardie, une augmentation de la ventilation et de la sudation. Ces symptômes sont aussi ressentis lors d'une crise d'angoisse (110). Après un effort physique, l'organisme active le système nerveux parasympathique en réponse à l'augmentation du tonus sympathique. Il en résulte une baisse de la libération d'adrénaline et de noradrénaline et un sentiment de relaxation. Toutefois, la sensation de bien-être ressenti après l'activité physique, appelée « ivresse du coureur » (ou « *runner's high* » en anglais) est aussi la conséquence de la libération d'endocannabinoïdes. Pendant longtemps, cet effet fut attribué à la libération de β -endorphine, cependant le blocage des récepteurs opioïdes n'a pas empêché le développement de l'euphorie et la réduction de l'anxiété après une séance d'exercice (118).

A plus long terme, un mécanisme d'adaptation s'installe et régule durablement à la baisse les systèmes effecteurs du stress, notamment l'axe HPA et le système nerveux sympathique. Par ailleurs, la régulation des neurotransmissions et l'induction de la neuroplasticité dans plusieurs zones du cerveau, comme le cortex pré-frontal et l'hippocampe contribuent probablement au rétablissement des circuits neuronaux liés à la peur et aux réseaux cérébraux (119,120).

En parallèle, comme pour le TDC, l'exercice physique active de nombreux leviers psychologiques. De manière paradoxale, les sensations physiques ressentis lors de l'activité physique sont interprétées par l'insula et l'amygdale comme une crise de panique donnant ainsi une sensation d'anxiété à la séance. Toutefois, progressivement l'exposition à des manifestations de stress sans menace provoque la désassociation entre les manifestations sympathiques et l'attribution d'une valence négative aux événements. Cela se traduit par une diminution de la sensibilité au stress, une meilleure perception de ses propres ressources et une amélioration de l'estime de soi, avec pour conséquence l'atténuation des stimuli menaçants. L'exercice améliore l'extinction de la peur et de l'anxiété et exerce en plus un pouvoir de distraction, qui permet pendant un temps, d'échapper aux inquiétudes persistantes et de rompre avec les comportements d'exclusion et d'inaction (96,110,116).

2. Amélioration du service médicale rendu

L'exercice induit un effet anxiolytique supérieur celui d'un placebo. Malgré cela, en l'état actuel de la science, il est difficile de déterminer la place de l'exercice par rapport aux traitements de référence des troubles anxieux : la TCC et les antidépresseurs. Une étude incluant 36 patients atteints de troubles paniques et comparant l'exercice à la TCC, conclue que l'exercice est moins efficace que la psychothérapie de type TCC. Une autre étude incluant 46 patients atteints de trouble panique a comparé la clomipramine, à l'exercice pendant 10 semaines. L'étude conclue que la clomipramine a un effet anxiolytique supérieur à l'exercice (116).

Une autre a porté sur 75 individus atteints de troubles panique avec agoraphobie. Les sujets ont été répartis en quatre groupes, chacun recevant un traitement différent : paroxétine associée à

l'exercice, paroxétine associée à la relaxation, placebo associé à l'exercice ou placebo associée à la relaxation (116).

L'association de la paroxétine avec l'exercice était la plus efficace, devant l'association de la paroxétine avec la relaxation. De plus, l'association du placebo avec l'exercice a montré une efficacité supérieure à l'association placebo et relaxation. L'exercice physique a donc apporté une efficacité supplémentaire en tant que traitement adjuvant d'un traitement pharmacologique, par rapport à une intervention pharmacologique seule. Cependant, d'autres études comparatives sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais aussi pour mieux définir les modalités optimales des stratégies thérapeutiques combinées (116).

3. Effets indésirables de l'exercice (103,106)

La pratique d'une activité sportive n'est pas sans risques. En France, lors de l'année 2018, 409 personnes sont décédées au cours de la pratique d'un sport. Les décès sont principalement d'origine accidentelle et traumatique.

Seule une faible partie des décès, estimée à 4,6 cas par millions d'habitants, est liée à des accidents cardiovasculaires graves. La mort subite du sportif est la plus fréquente. Elle touche principalement les hommes âgés en moyenne de 46 ans et sédentaires, pratiquant une activité physique intense. Les rares cas de mort subite d'individus de moins de 35 ans sont imputables à des maladies cardiovasculaires, le plus souvent congénitales.

L'activité sportive peut aussi être à l'origine d'effets indésirables musculosquelettiques. Les blessures sont graves dans 23% des cas et concernent le plus souvent les hommes jeunes.

Pourtant ce chiffre est à relativiser car si le sport est pourvoyeur de blessures, il diminue les arrêts maladies et le risque de blessures dans la vie courante. De plus, si les recommandations relatives à la pratique sportive sont respectées, le risque de traumatismes et de troubles musculosquelettiques graves est faible. Le risque de blessures peut être abaissé en tenant compte de plusieurs facteurs intrinsèques ou extrinsèques.

- Intrinsèques : âge, genre, composition corporelle, stabilité posturale, antécédents de blessures, niveau d'entraînement et de maîtrise technique.
- Extrinsèques : facteurs environnementaux tels que le lieu, le matériel, la météo.

Le syndrome de surentraînement concerne surtout les sportifs pratiquant en compétition et les disciplines dans lesquels le poids ou le culte du corps sont importants, comme les sports de combats et la danse. Dans ce cas, le sport peut être délétère en favorisant les conduites à risque comme les addictions ou les comportements alimentaires dangereux, ainsi que les blessures musculosquelettiques. Le surentraînement peut aussi être la conséquence d'une addiction au sport, qui touche 3% de la population avec les mêmes caractéristiques que les autres addictions. C'est pourquoi lorsque l'activité physique est utilisée dans le sevrage d'une addiction, il faut être vigilant à ne pas déplacer l'addiction vers le sport.

4. Contre-indications à l'exercice (103)

Les contre-indications à la pratique du sport sont souvent temporaires et concernent des affections aiguës ou des pathologies chroniques non stabilisées. Les contre-indications à long terme dépendent à la fois du type d'exercice et de son intensité. Pour rappel il n'existe pas de contre-indications à la pratique d'une activité physique d'intensité légère (tableau XVIII). Les contre-indications à long terme sont généralement la conséquence de pathologies cardiovasculaires. Même dans ce cas, un test d'effort peut être effectués afin de déterminer l'intensité maximale à ne pas dépasser (Tableau XVIII)..

Les affections du système locomoteur sont une source fréquente de nombreuses contre-indications. Certaines sont temporaires, comme les blessures incomplètement cicatrisées ou les poussées de maladies rhumatismales. Des affections du système locomoteur peuvent engendrer une contre-indication à long terme, comme l'ostéoporose, ou les maladies rhumatologiques telles que l'arthrose. Cependant dans la plupart des cas, la contre-indication au sport dans ces pathologies ne concerne que les disciplines dynamiques (Tableau XVIII).

Les contre-indications spécifiques à la psychiatrie concernent les activités aquatiques et la phase aiguë des troubles. De plus, dans le cas d'un trouble de la conduite alimentaire, si l'IMC est inférieur à 13, toute activité physique est contre-indiquée (Tableau XVIII).

Dans le cas du trouble panique, l'activité physique doit être introduite avec précautions car les effets cardiovasculaires du sport sont identiques aux symptômes de ce trouble et par confusion, il est possible que ces effets déclenchent une crise de panique. En revanche, il ne s'agit pas d'une contre-indication mais d'une précaution d'emploi (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: Tableau résumant les contre-indications à l'activité physiques en fonction de l'intensité de l'effort (106).

Intensité	Contre-indications
Intensité modérée	<u>Cardiovasculaires :</u> - Insuffisance cardiaque décompensée - Troubles du rythme ventriculaire complexes - Hypertension artérielle sévère non contrôlée - Hypertension artérielle pulmonaire (> 60 mmHg) - Myocardite ou épanchement péricardique aiguë - Myocardiopathie obstructive sévère - Rétrécissement aortique serré et/ou symptomatique <u>Appareil locomoteur :</u> - Les pathologies traumatiques non consolidées - Les pathologies ostéo-articulaires en poussée congestive (arthroses, arthrites, etc.) <u>Dermatologie :</u> - Diabète avec mal perforant plantaire, pour les AP en charge sollicitant les deux membres inférieurs, même controlatérales à la lésion - Escarres et plaie évolutive ou chronique selon la gravité et la localisation : • localisée sur zone d'appui, de contact ou à risque de frottement lors de l'AP • à risque de complication lié à l'activité (piscine, sable, terre, etc.) <u>Autres :</u> - Toutes les pathologies aiguës - Toutes les pathologies chroniques décompensées ou non stabilisées - Dénutrition importante - Fatigue extrême et/ou incapacité physique manifeste à la pratique d'AP - Anémie marquée (hémoglobinémie < 8 g/L)
Intensité élevée	- Insuffisance respiratoire chronique sous O₂ de longue durée - Pathologies respiratoires chroniques sévères (risque de désaturer à l'effort) - Diabète compliqué avec rétinopathie sévère ; un traitement récent au laser chirurgical de l'œil ; une dysautonomie sévère - Porteurs de drépanocytose

CONCLUSION

A ce jour, plusieurs facteurs entravent l'utilisation de l'exercice dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs. D'une part, les troubles psychiatriques sont difficiles à diagnostiquer en raison du manque de spécificité des symptômes, de l'absence de critères biologiques objectifs et des disparités entre les cultures. Ces obstacles rendent difficile l'élaboration de critères de jugements fiables et reproductibles. Cette limite est fréquemment soulignée dans la littérature scientifique par des articles remettant en cause la classification, souvent changeante du DSM.

Le CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*), une initiative portée par l'OMS et l'université d'Harvard a pour but d'harmoniser à l'échelle internationale les critères de jugement, afin de permettre une meilleure comparabilité des études portant sur les troubles psychiatriques.

D'autre part, les anciennes techniques d'exploration du cerveau ne permettaient pas jusqu'à aujourd'hui d'observer et d'appréhender tous les mécanismes physiopathologiques des troubles psychiatriques. Une nouvelle IRM Yseult, développé par le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), d'une résolution jusque-là inégalée, permettra d'apporter des réponses plus précises sur les causes des troubles (121).

Le nombre d'études évaluant les bénéfices de l'activité physique connaît une forte croissance ces dernières années. Bien que, l'exercice physique n'apporte pas une efficacité supérieure par rapport aux traitements pharmacologiques et aux psychothérapies, que ce soit dans les troubles dépressifs ou les troubles anxieux, les interventions de type APA présentent plusieurs atouts.

Premièrement, les troubles de l'humeur et anxieux ont une physiopathologie mettant en jeu plusieurs mécanismes. Or, les mécanismes des troubles sont propres à chaque patient, ce qui rappelle la physiopathologie des maladies cancéreuses dans lesquelles l'identification des mutations permet la prescription d'une chimiothérapie individualisée. Cependant, en psychiatrie, la méconnaissance des troubles, le déficit chronique de moyens de cette filière de soin et la prévalence importante de ces troubles, ne permettent pas le recours à des stratégies ciblées.

De ce fait, l'utilisation de thérapies à spectre large et à faible coût sont privilégiées. Si les antidépresseurs tiennent actuellement cette place, l'APA induit un effet plus large, en plus de prévenir et traiter les comorbidités, tout en induisant moins d'effets indésirables. De plus, elle encourage l'adoption d'habitudes bénéfiques à long terme.

Deuxièmement, le nombre croissant de patients atteints de troubles psychiatriques impose un fardeau toujours plus élevé sur la société, par l'octroi de prestations financières et de santé. La stratégie actuelle montre des limites, puisque le nombre de soignants et de structures de soins croît moins vite que le nombre de patients.

Le retard de diagnostic étant un facteur déterminant dans l'évolution de la maladie, une implication plus large des acteurs de santé de proximité est essentielle. Conscient des limites d'accès à un psychiatre, plusieurs initiatives visant à diminuer les délais de diagnostic ont été prise par les pouvoirs publics.

D'abord, la reconnaissance du diplôme de psychothérapeute en 2010 afin de favoriser l'accès aux psychothérapies. Par ailleurs, « *True Colours* » un système de surveillance de l'humeur et d'aide au diagnostic a été développé par des chercheurs, des psychiatres et des ingénieurs de l'université d'Oxford. « *True Colours* » par l'intermédiaire d'une interface web ou d'une application mobile, recueille des données à l'aide de questionnaires pluriquotidien et établit une signature comportementale. Elle est ensuite comparée à des signatures témoins de plusieurs troubles psychiatriques et permet d'indiquer quel trouble est le plus probable (122). Une autre application « *Jardin Mental* » permet de faciliter le suivi des patients.

Depuis la pandémie, avec les urgences, les pharmacies d'officines sont devenues les établissements de santé dans lesquels les patients se rendent en premier. La formation des équipes et l'organisation d'une filière de soins de ville, mieux coordonnée et incluant les pharmacies est essentielle.

Troisièmement, la stratégie curative ne suffit plus à répondre aux besoins de santé. Les troubles psychiatriques sont des maladies chroniques au même titre que les maladies cardiovasculaires et métaboliques. En effet, ces maladies partagent des facteurs de risques communs : la sédentarité et la malnutrition.

Ce constat ne fait qu'alimenter la nécessité de renforcer massivement et rapidement les outils préventifs, ce qui passe obligatoirement par la promotion massive du sport. Pour ce faire, l'état s'est doté d'une stratégie « le sport pour tous » et s'est appuyé sur l'influence des JO pour mener une campagne de sensibilisation massive. Hélas, cette campagne vise à sensibiliser le public ne pratiquant pas, soit une minorité puisque 67% des Français pratiquent régulièrement. Parmi les pratiquants réguliers, une minorité atteint la dose de sport nécessaire à l'obtention des effets bénéfiques du sport. Pour encourager une pratique suffisante, il faudrait apporter des solutions aux contraintes identifiées. Les maisons sport-santé offrent des activités adaptées à ceux qui ne pratiquent pas en raison de leur santé. Cependant, elles ne répondent pas aux contraintes financières et aux contraintes familiales et professionnelles.

Une première réponse serait d'augmenter le nombre d'infrastructures, pour proposer plus de séances, dont des créneaux spécifiques à certains publics. Pour répondre au besoin d'encadrement, le soutien des pouvoirs publics aux associations qui maillent le territoire est essentielle.

Les employeurs ont tout intérêt à favoriser la pratique sportive. En effet, les salariés qui pratiquent une activité physique régulièrement sont moins souvent en arrêt maladie et sont plus productifs. Les entreprises pourraient encourager la pratique en réorganisant les emplois du temps, en proposant du télétravail ou même en apportant une contribution financière.

Comme l'affirmait Platon dans *La République*, il y a 2428 années :

« Après la musique et la poésie, c'est par la gymnastique qu'il faut former les jeunes gens. (...) Il faut donc que dès l'enfance, et tout au cours de leur vie, ils soient formés rigoureusement dans cet art. »

BIBLIOGRAPHIE

1. Belzung C. Biologie des émotions, chapitre 1: Notions de base, p16-65. [Internet]. 2007 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: https://web-p-ebscohost-com.proxy.scd.univ-tours.fr/ehost/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzMxMTk3OTBfX0FO0?sid=3c30ec6f-9ec6-473f-b9e7-3a3a42582b39@redis&vid=0&format=EB&lpid=lp_11&rid=0
2. Kleinginna PR, Kleinginna AM. A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition. *Motiv Emot.* 1 déc 1981;5(4):345-79.
3. Belzung C. Biologie des émotions, chapitre 3: les bases neuroanatomiques et neurochimiques des émotions, p116-140 [Internet]. 2007 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: https://web-p-ebscohost-com.proxy.scd.univ-tours.fr/ehost/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzMxMTk3OTBfX0FO0?sid=3c30ec6f-9ec6-473f-b9e7-3a3a42582b39@redis&vid=0&format=EB&lpid=lp_11&rid=0
4. Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME, Rodebaugh TL, Schlaggar BL, Sheline YI, et al. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci.* 1 sept 2012;35(9):527-35.
5. Won J, Callow DD, Pena GS, Gogniat MA, Kommula Y, Arnold-Nedimala NA, et al. Evidence for exercise-related plasticity in functional and structural neural network connectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 déc 2021;131:923-40.
6. Arias JA, Williams C, Raghvani R, Aghajani M, Baez S, Belzung C, et al. The neuroscience of sadness: A multidisciplinary synthesis and collaborative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 avr 2020;111:199-228.
7. Dubois B, Lechevalier B, Bioulac B. Rapport 21-04. Méconnaissance du cortex préfrontal. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 août 2021;205(7):673-82.
8. Wolters Kluwer Health. Visible Body [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: http://ovid.visiblebody.com.proxy.scd.univ-tours.fr/aandp_18/?osptok=f3387b6867f7237a8ee9631ef3e25f8bb960390aea286e49afa7309168dc0072a6c4c83669977f8765bb9f6faee9679dfafb1db11df46d3e2cb3ca45d2b910d425719fd675ba799340d84028fb16036fae142ccb0078f767a14eaa1f67fa5a262bccbe7117de8346c8b2250161c63ce2ac4d404fb4f9217ede3426e352d1e4c96852ab4641135a0f337e490b4967a90f844cd43cac7447ce0fbbe49bdbc5728c18967cdf2c2d5abc5e4ba618f64da87d95feefb9dd2c74301265dd0a3110e7d4820fdb5e833fe72f48fee230667ce5313c11580bb9040c3f85bd52d164503f51a50f9cdf1d81f08aa5d4b0c59f7f9977710fc12074109e239e2fb99f8490b2a5
9. Gebhardt S, Nasrallah HA. The role of the insula in cognitive impairment of schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 1 juin 2023;32:100277.
10. Li J, Chen J, Kong W, Li X, Hu B. Abnormal core functional connectivity on the pathology of MDD and antidepressant treatment: A systematic review. *J Affect Disord.* 1 janv 2022;296:622-34.
11. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex.* 1 janv 2015;62:119-57.

12. Moisan MP, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. médecine/sciences. juin 2012;28(6-7):612-7.
13. Système Nerveux Autonome, Hypothalamique et Limbique - Atlas de neurosciences humaines de Netter - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey-com.proxy.scd.univ-tours.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229470460450016X>
14. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
15. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 décembre 2023, n°26 [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-decembre-2023-n-26>
16. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 - The Lancet [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30925-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30925-9/fulltext)
17. Courtet P, Olié É. Les antidépresseurs préviennent le suicide... en attendant mieux ! Bull Académie Natl Médecine. avr 2014;198(4-5):881-92.
18. Collège national des universitaires en psychiatrie, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, éditeurs. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 4e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2024. (L'officiel ECN).
19. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduct Target Ther. 9 févr 2024;9:30.
20. Murawska-Ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M, Gomes de Assis G, Borowicz W, Rocha-Rodrigues S, et al. BDNF Impact on Biological Markers of Depression—Role of Physical Exercise and Training. Int J Environ Res Public Health. janv 2021;18(14):7553.
21. Bertollo AG, Galvan ACL, Dallagnol C, Cortez AD, Ignácio ZM. Early Life Stress and Major Depressive Disorder—An Update on Molecular Mechanisms and Synaptic Impairments. Mol Neurobiol. 1 sept 2024;61(9):6469-83.
22. Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E, et al. A meta-review of « lifestyle psychiatry »: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. oct 2020;19(3):360-80.
23. Boers E, Afzali MH, Newton N, Conrod P. Association of Screen Time and Depression in Adolescence. JAMA Pediatr. 1 sept 2019;173(9):853-9.
24. Montastruc F, Taillefer de Laportalieri T. Drug-induced psychiatric disorders: A pharmacovigilance update. Therapies. 1 mars 2024;79(2):173-9.
25. REF PSY.pdf.

26. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatry*. juin 2017;27:101-11.
27. Weverling A. Hersenactiviteit bij mensen met depressie/angst [Internet]. NESDA. 2024 [cité 17 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nesda.nl/hersenactiviteit-bij-mensen-met-depressie-angst/>
28. Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. juin 2022;27(6):2689-99.
29. Pitsillou E, Bresnahan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep*. janv 2020;47(1):753-70.
30. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 24 juin 2017;10:28.
31. Zhao F, Cheng Z, Piao J, Cui R, Li B. Dopamine Receptors: Is It Possible to Become a Therapeutic Target for Depression? *Front Pharmacol*. 17 août 2022;13:947785.
32. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2016;41(1):3-23.
33. Mayegowda SB, Thomas C. Glial pathology in neuropsychiatric disorders: a brief review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 1 juill 2019 [cité 9 mars 2024];30(4). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2018-0120/html>
34. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sci*. 30 sept 2021;11(10):1298.
35. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry*. 22 janv 2020;10:974.
36. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OFX. Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev*. 14 mars 2008;57(2):561-70.
37. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 22 juill 2020;107(2):234-56.
38. *Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
39. IMAO comme antidépresseurs [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidepresseurs>

40. CBIP [Internet]. [cité 5 févr 2025]. CBIP | Syndrome sérotoninergique. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=9990185>
41. Imipraminiques [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques>
42. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
43. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
44. Antagonistes alpha2-adrénergiques en tant qu'antidépresseurs (mirtazapine / miansérine) [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antagonistes-alpha2-adrenergiques-en-tant-quantidepresseurs-mirtazapine-mianserine>
45. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 7 avr 2018;391(10128):1357-66.
46. CRAT L. Antidépresseurs – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2021 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/3962/>
47. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017;
48. Heeren A, Coussement C, Colon É. La stimulation transcrânienne à courant continu en psychiatrie - Vers de nouvelles perspectives d'interventions. *médecine/sciences*. 1 août 2016;32(8-9):752-7.
49. Laura D. Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte. 2022;
50. VIDAL [Internet]. [cité 16 oct 2024]. La phytothérapie dans le traitement de l'anxiété. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/phytotherapie-plantes.html>
51. Dobrek L, Głowacka K. Depression and Its Phytopharmacotherapy—A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 1 mars 2023;24(5):4772.
52. Kelaiditis CF, Gibson EL, Dyal SC. Effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on reducing anxiety and/or depression in adults; A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 9 juill 2024];192. Disponible sur: [https://www.plefa.com/article/S0952-3278\(23\)00041-8/fulltext](https://www.plefa.com/article/S0952-3278(23)00041-8/fulltext)
53. Ekinci GN, Sanlier N. The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review. *Exp Gerontol*. 1 févr 2023;172:112072.

54. Xu Y, Zeng L, Zou K, Shan S, Wang X, Xiong J, et al. Role of dietary factors in the prevention and treatment for depression: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Transl Psychiatry*. 16 sept 2021;11:478.
55. Ullah H, Khan A, Rengasamy KRR, Di Minno A, Sacchi R, Daglia M. The Efficacy of S-Adenosyl Methionine and Probiotic Supplementation on Depression: A Synergistic Approach. *Nutrients*. 1 juill 2022;14(13):2751.
56. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 1 nov 2019;11:100191.
57. Belzung C. Biologie des émotions : chapitre 4 Neurobiologie de la peur et de l'anxiété. In: *Biologie des émotions*. 2007. p. 173-247.
58. Inserm [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
59. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. janv 2010;35(1):169-91.
60. Etkin A, Wager TD. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *Am J Psychiatry*. oct 2007;164(10):1476-88.
61. Strawn JR, Lu L, Peris T, Levine A, Walkup JT. Research Review: Pediatric Anxiety Disorders: What have we learnt in the last 10 years? *J Child Psychol Psychiatry*. févr 2021;62(2):114-39.
62. Colasanti A, Nutt D. 8. Neurobiologie des troubles anxieux. In: *Les troubles anxieux* [Internet]. Lavoisier; 2014 [cité 19 sept 2024]. p. 69-83. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/les-troubles-anxieux--9782257204080-page-69?lang=fr&tab=texte-integral>
63. Nikolaus S, Mamlins E, Hautzel H, Müller HW. Acute anxiety disorder, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are related to different patterns of nigrostriatal and mesolimbic dopamine dysfunction. *Rev Neurosci*. 1 juin 2019;30(4):381-426.
64. Bockaert J, Bécamel C. Contrôle de l'anxiété par les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2c} de la strie terminale - Une explication des effets anxiogènes des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ? *médecine/sciences*. 1 janv 2017;33(1):87-9.
65. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 1 nov 2019;11:100191.
66. La plasticité médiée par les endocannabinoïdes dans le noyau accumbens contrôle la vulnérabilité à l'anxiété après un stress de défaite sociale : *Cell Reports* [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(16\)30851-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124716308518%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(16)30851-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124716308518%3Fshowall%3Dtrue)

67. Won E, Kim YK. Neuroinflammation-Associated Alterations of the Brain as Potential Neural Biomarkers in Anxiety Disorders. *Int J Mol Sci.* 7 sept 2020;21(18):6546.
68. Ball S, Marangell LB, Lipsius S, Russell JM. Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: Results from a duloxetine clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 juin 2013;43:217-21.
69. *Anxiolytiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anxiolytiques-les-points-essentiels>
70. Benzodiazépines [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
71. Antihistaminiques H1 [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antihistaminiques-h1>
72. Buspirone [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/buspirone>
73. VIDAL [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Recommandations Trouble anxieux généralisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
74. VIDAL [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Recommandations Trouble panique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-panique-3330.html>
75. Rivière P. Oméga 3 et gestion du stress, les liens se resserrent [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2016 [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/omega-3-et-gestion-du-stress-les-liens-se-resserrent/24627/>
76. Borges-Vieira JG, Cardoso CKS. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci.* 4 mars 2023;26(3):187-207.
77. Activité physique [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
78. Exercice physique recommandé au quotidien et lutte contre la sédentarité [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/themes/activite-physique-sante/exercice-physique-recommande-quotidien>
79. Article D1172-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033826292
80. David L. Costill, Jack H. Wilmore. Physiologie du sport et de l'exercice [Internet]. 2017 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <http://archive.org/details/costillwilmorephysiologiedusportreanrate>
81. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci.* sept 2020;9(5):415-25.

82. Smith KJ, Ainslie PN. Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol*. 2017;102(11):1356-71.
83. Modifications hormonales au cours de l'activité physique – La médecine du sport [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.lamedecinedusport.com/traumatologie/modifications-hormonales-au-cours-de-lactivite-physique/>
84. Duclos M. Profil hormonal des sportifs. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2022;2022(547):20-7.
85. Isaac AR, Lima-Filho RAS, Lourenco MV. How does the skeletal muscle communicate with the brain in health and disease? *Neuropharmacology*. 1 oct 2021;197:108744.
86. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 1 oct 2020;1866(10):165823.
87. Rumpf S, Sanal N, Marzano M. Energy metabolic pathways in neuronal development and function. *Oxf Open Neurosci*. 1 févr 2023;2:kvad004.
88. Le cerveau a l-effort-coeur et sport.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.clubcardiosport.com/sites/www.clubcardiosport.com/files/userfiles/Le%20cerveau%20a%20l-effort-coeur%20et%20sport.pdf>
89. Stillman CM, Cohen J, Lehman ME, Erickson KI. Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 8 déc 2016 [cité 4 avr 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00626>
90. Basso JC, Suzuki WA. The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plast*. 2(2):127-52.
91. Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front Mol Neurosci*. 5 oct 2023;16:1275924.
92. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 déc 2019;107:525-39.
93. Belcher BR, Zink J, Azad A, Campbell CE, Chakravarti SP, Herting MM. The Roles of Physical Activity, Exercise, and Fitness in Promoting Resilience During Adolescence: Effects on Mental Well-Being and Brain Development. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 1 févr 2021;6(2):225-37.
94. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for children and adolescents: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 15 août 2013;10(1):98.

95. rapport-2023-02-Barometre-pratiques-sportives-2022.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://injep.fr/wp-content/uploads/2023/04/rapport-2023-02-Barometre-pratiques-sportives-2022.pdf>
96. Poirel E. Bienfaits psychologiques de l'activité physique pour la santé mentale optimale. Santé Ment Au Qué. 2017;42(1):147-64.
97. Sommeil et activité physique – La médecine du sport [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lamedecinedusport.com/sommeil-activite-physique/>
98. L'activité physique et sportive : un atout essentiel pour le bien-être [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/themes/activite-physique-sante/sport-et-activite-physique-un-atout-pour-le-bien-etre>
99. IAS52_sport.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: https://injep.fr/wp-content/uploads/2021/11/IAS52_sport.pdf
100. Gimbert V, Nehmar K. Activité physique et pratique sportive pour toutes et tous. Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/publications/activite-physique-pratique-sportive-toutes>
101. La démarche ICAPS | CNDAPS - Centre National d'appui au Déploiement en Activité Physique / lutte contre la Sédentarité [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cndaps.fr/la-demarche-icaps-0-6.html>
102. Raufast A. Activités physiques et sportives adaptées [Internet]. Champ social; 2019 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/activites-physiques-et-sportives-adaptees--9791034605057.htm>
103. guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf
104. Les maisons sport santé - Sport Santé Centre-Val de Loire [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sport-sante-centrevaldeloire.fr/trouver-une-maison-sport-sante.html>
105. Activité physique [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
106. Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte. 2022;
107. Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. Br J Sports Med. août 2023;57(16):1049-57.
108. app_249_ref_aps_depression_vf.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/app_249_ref_aps_depression_vf.pdf

109. Noetel M, Sanders T, Gallardo-Gómez D, Taylor P, Cruz B del P, Hoek D van den, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 14 févr 2024;384:e075847.
110. Fayollet DC. APS et troubles psychiques. 2020;
111. Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(9):885-95.
112. Helgadóttir B, Hallgren M, Ekblom Ö, Forsell Y. Training fast or slow? Exercise for depression: A randomized controlled trial. *Prev Med*. 1 oct 2016;91:123-31.
113. Bellamy Fayollet C, Kern L, Thevenon C. Activités physiques en santé mentale [Internet]. Dunod; 2019 [cité 1 déc 2024]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/book/88921014>
114. Alizadeh Pahlavani H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players. *Behav Brain Res*. 29 févr 2024;459:114791.
115. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 déc 2019;107:525-39.
116. Asmundson GJG, Fetzner MG, DeBoer LB, Powers MB, Otto MW, Smits JAJ. Let's Get Physical: A Contemporary Review of the Anxiolytic Effects of Exercise for Anxiety and Its Disorders. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):362-73.
117. Singh B. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews | *British Journal of Sports Medicine* [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://bjsm.bmj.com/content/57/18/1203>
118. Matei D, Trofin D, Iordan DA, Onu I, Condurache I, Ionite C, et al. The Endocannabinoid System and Physical Exercise. *Int J Mol Sci*. 19 janv 2023;24(3):1989.
119. Hu S, Tucker L, Wu C, Yang L. Beneficial Effects of Exercise on Depression and Anxiety During the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:587557.
120. Stillman CM, Esteban-Cornejo I, Brown B, Bender CM, Erickson KI. Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends Neurosci*. juill 2020;43(7):533-43.
121. CEA. CEA/Presse & Médias. CEA; 2024 [cité 8 déc 2024]. Première mondiale : le cerveau dévoilé comme jamais grâce à l'IRM le plus puissant au monde. Disponible sur: <https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/premiere-mondiale-cerveau-devoile-comme-jamais-grace-irm-le-plus-puissant-monde.aspx>
122. Goodday SM, Atkinson L, Goodwin G, Saunders K, South M, Mackay C, et al. The True Colours Remote Symptom Monitoring System: A Decade of Evolution. *J Med Internet Res*. 15 janv 2020;22(1):e15188.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Kévin Bodin-Poquin**

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

N° Étudiant : **21405019**

N° Thèse : **29**

Nom et Prénom : **BODIN-POQUIN Kévin**

Sujet : **QUEL EST L'INTERET DE L'ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE
DU TROUBLE DEPRESSIF CARACTERISE ET DESTROUBLES ANXIEUX CHEZ LE SUJET JEUNE ?**

Tours, le : **28/05/2025**

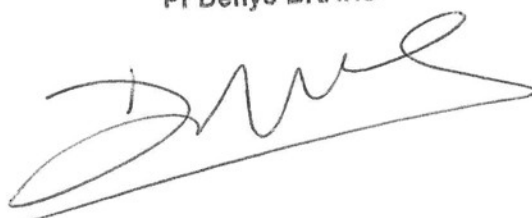
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

R. BORDY


Vu et Transmis :

Le Doyen Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : BODIN-POQUIN Kévin
TITRE DE LA THÈSE, n° 29 Quel est l'intérêt de l'activité physique dans la prise en charge du trouble dépressif caractérisé et des troubles anxieux chez le sujet jeune ?
RESUME DE LA THESE En 2022, le suicide était la première cause de mortalité chez les 15 à 35 ans. En parallèle, depuis la pandémie du Covid-19, une augmentation alarmante des idées et des gestes suicidaires a été constaté, notamment chez les adolescentes et jeunes femmes. Cette tendance s'inscrit dans un contexte plus large de « pandémie psychiatrique », qui se traduit par une exacerbation de la prévalence des troubles psychiatriques et en particulier des plus fréquents : les troubles anxieux et le trouble dépressif caractérisé. Cette situation épidémiologique, justifie ainsi l'urgence de déployer des interventions efficaces. Cette thèse explore le rôle de l'activité physique dans la prévention et le traitement des troubles anxieux et du trouble dépressif caractérisé chez les jeunes. La première partie propose une synthèse des connaissances actuelles sur ces pathologies et les stratégies de prise en charge existantes. La deuxième partie analyse les effets de l'exercice sur l'organisme et dresse un état des lieux de la pratique sportive en France et présente les motivations ainsi que les limites que les Français rencontrent dans leur pratique. Cette seconde partie dresse également un portrait du mouvement sport-santé, présente les recommandations de la HAS relative à la pratique sportive et décrit les priorités des pouvoirs publics pour développer la pratique du sport. La troisième partie présente les résultats d'études comparant l'exercice physique aux traitements pharmacologiques et à la psychothérapie, tout en identifiant les obstacles à son intégration dans le parcours de soins. La troisième partie rappelle les contre-indications et les risques relatifs à la pratique sportive. Malgré une efficacité comparable à celle des traitements classiques, l'activité physique reste sous-exploitée, notamment en raison de l'absence d'encadrement, de recommandations pratiques et de volonté politique. Enfin, la thèse souligne la nécessité d'un changement de paradigme dans la prise en charge des troubles tout en insistant sur l'importance d'une politique de prévention plus audacieuse et axée sur l'activité physique.
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Troubles anxieux, trouble dépressif, pratique sportive en France, épidémiologie, sport-santé, traitements pharmacologiques, psychothérapie.
<u>JURY</u> <u>PRÉSIDENT</u> : Dr BREDELOUX Pierre (Pharmacien enseignant en pharmacologie à Tours) <u>MEMBRES</u> : Dr BORDY Romain (Directeur de thèse, Pharmacien enseignant en pharmacologie à Tours) Dr HERNANDEZ-LEBON Camille (Pharmacien d'officine, Le Mans)
<u>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE</u> : 28/05/2025 à l'Université de Tours, Faculté de pharmacie