

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

Docteur en Pharmacie

soutenue le 1^{er} Mars 2016

par

Isaline MONTILLOT

Née le 03 Septembre 1991 à BESANCON (25)

**LES ANTIDEPRESSEURS ET LEURS ASSOCIATIONS AUX ANXIOLYTIQUES :
EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE
EXEMPLE D'ETUDE AU SEIN D'UNE PHARMACIE DE SAONE ET LOIRE**

JURY: M. Jean-Paul BELON
Mme Sabine PAHON
M. Kimny TAN

Directeur et Président
Assesseur
Assesseur

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

Docteur en Pharmacie

soutenue le 1^{er} Mars 2016

par

Isaline MONTILLOT

Née le 03 Septembre 1991 à BESANCON (25)

**LES ANTIDEPRESSEURS ET LEURS ASSOCIATIONS AUX ANXIOLYTIQUES :
EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE
EXEMPLE D'ETUDE AU SEIN D'UNE PHARMACIE DE SAONE ET LOIRE**

JURY: M. Jean-Paul BELON
Mme Sabine PAHON
M. Kimny TAN

Directeur et Président
Assesseur
Assesseur



Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire

Bactériologie

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

NOTE

La Faculté de Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A **Mr Jean-Paul BELON**, *Professeur Emérite au sein de la Faculté de Pharmacie de Dijon.*

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et présider cette thèse. Je vous remercie pour votre aide à la création de ce projet, pour votre disponibilité et vos conseils. Trouvez ici ma sincère reconnaissance et ma profonde considération.

A **Mme Sabine PAHON**, *Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Colombière à Dijon.*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour m'avoir acceptée dans votre officine en tant que stagiaire. Merci pour vos nombreux conseils, pour votre encadrement et le partage de vos connaissances lors de mon stage de 6ème année. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A **Mr Kimny TAN**, *Professeur au sein de la faculté de Pharmacie de Dijon.*

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma famille :

A mes parents,

Merci pour avoir toujours été là pour moi aussi bien moralement que financièrement ! Merci pour votre soutien. Tout simplement merci pour tout ce que vous faites pour moi !

A mon frère,

Merci d'être présent quand il le faut même si nous sommes parfois en désaccord !

A ma sœur,

Merci ma Chacha du temps passé ensemble, c'est toujours un bonheur de t'avoir près de moi !

Merci pour tout ce que tu fais pour moi !

A ma mamie,

Merci pour tout l'intérêt que tu as porté à mes études. Merci de m'avoir permis d'être « ta petite poule chérie mignonne » tout simplement !

A mes grand parents « kix » et « Peps »

Merci pour votre présence et surtout merci pour tous ces moments que vous avez organisés pour que notre grande famille se retrouve !

A mes oncles et tantes, cousins et cousines :

Merci à tous ceux qui sont venus et aussi à ceux qui n'ont pas pu se déplacer. Je tiens fort à vous. Merci pour ces moments passés ensemble et ceux à venir!

A ma chipette,

Toujours présente pendant les révisions, du bac à ma dernière année de pharmacie !

A mes amis :

A mes T... d'amour :

Ana, Bouxy, Clairou, Claudinette, Gixou, Lolinette, Marton, Munmun, Nunu, Titine. Vous êtes vraiment des copines formidables ! Ces années de pharma passées avec vous ont été un réel bonheur et j'espère que ça va continuer encore très longtemps!

A mes colloqs de deux semaines, Constance et Marine

Merci pour votre soutien et ces moments passés ensemble !

A Aline, Merci pour ta présence et ton soutien !

Et enfin, j'ai une pensée toute particulière pour mon grand-père parti trop tôt, mais qui aurait été très fier de participer à ma thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

5HT : Sérotonine

BZD : Benzodiazépines

CIM : Classification Internationale des Maladies

Cl⁻ : Chlorure

COMT : Catéchol-O-Méthyl Transférase

Cp : Comprimé

CYP 2D6 : Isoenzyme 2D6 du Cytochrome P450.

DSM: Diagnostic and Staticial of Mental disorder

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EDM : Episode Dépressif Majeur

GABA : Acide Gammma-Amino Butyrique

GAFA : Glaucome Aigue par Fermeture d'Angle

H1 : Histamine 1

IMAO : Inhibiteur Monoamine Oxydase

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

Ins : Insuffisance

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Spécifique de la Sérotonine

MAO : MonoAmine Oxydase

NA : Noradrénaline

NMDA : N-Méthyl D-Aspartate

MPR : Medication Possession Ratio

SNC : Système Nerveux Central

INTRODUCTION

La prise en charge de la dépression fait partie d'un enjeu majeur de santé publique, en raison de sa prévalence élevée : 10% de la population française ont présenté un épisode dépressif majeur au cours de l'année 2010.

La résolution de cette pathologie passe par une prise en charge à la fois psychologique et médicamenteuse avec l'emploi de psychotropes : les médicaments antidépresseurs.

Les antidépresseurs sont capables, moyennant un délai de quelques semaines, d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. Pour obtenir une bonne efficacité, le traitement doit être bien mené, choisi pour être le mieux toléré et le moindre risque afin qu'il soit pris de manière prolongée et continue pour assurer son efficacité.

Au cours d'un traitement antidépresseur, des anxiolytiques, en particulier des benzodiazépines sont régulièrement co-prescrits. Cette association médicamenteuse est utilisée par exemple pour lutter contre les éventuels symptômes associés à la dépression : anxiété ou insomnie.

Les conséquences de cette association ne sont pas toujours évaluées tant au niveau de ses éventuels effets indésirables, du risque de dépendance, de sa tolérance, de son efficacité et de son impact sur l'utilisation de l'antidépresseur. De plus la durée de prescription des anxiolytiques est souvent plus longue que celle préconisée par les recommandations malgré la résolution de l'épisode dépressif, ce qui expose le patient à des risques à long terme.

Dans une première partie, nous ferons une revue de littérature concernant l'épisode dépressif majeur, ses traitements puis nous décrirons les anxiolytiques associés aux antidépresseurs et l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'une telle association.

Dans une seconde partie, après avoir présenté l'objectif et la méthode de l'étude réalisée au sein d'une pharmacie d'officine, nous analyserons et discuterons les résultats obtenus en tenant compte des limites et des biais afférents à notre étude.

REVUE DE LITTERATURE

1 Traitement de l'épisode dépressif majeur

1.1 Physiopathologie de l'EDM

1.1.1 Définition

La dépression se définit comme une pathologie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. Chez le patient, elle entretient une impression douloureuse d'impuissance globale, de fatalité pouvant entraîner des symptômes subdélirants à thème de culpabilité, d'autodépréciation qui peuvent conduire au suicide.(1)

L'entité pivot de description des troubles dépressifs est l'épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé. Il est défini par :

- La présence d'une multitude de symptômes suffisamment intenses, nombreux et durable pour justifier ce diagnostic,
- leur présence pendant une période d'au moins deux semaines,
- la souffrance et les dysfonctionnements associés,
- ainsi que le changement par rapport à l'état antérieur.

Le terme « majeur » n'est pas synonyme de sévérité. Il signifie « caractérisé » c'est à dire que l'état dépressif correspond aux critères de classifications internationale actuelles.(2)

1.1.2 Epidémiologie

Les études réalisées par l'INPES dans le baromètre santé montrent que 10% de la population française (parmi les 15-85ans) a présenté un épisode dépressif au cours de l'année 2010, ce qui représente plus de 3 millions de français. Par comparaison, la prévalence à un an de l'épisode dépressif majeur en Suisse est estimée à 7% et varie entre 3 et 5% aux USA, Canada et Italie.

De plus cette étude révèle que cette prévalence est deux fois plus importante chez la femme que chez l'homme, elles sont également plus exposées aux risques de rechutes.

D'autres facteurs entrent en compte dans la prévalence de cette affection, c'est le cas de l'âge. En effet, elle est de 6,4 % parmi les 15-19 ans, 10,1 % parmi les 20-34 ans, 9,0 % parmi les 35-

54 ans et 4,4 % entre 55 et 85 ans. Une autre tendance est observée à savoir que l'âge de survenue du premier épisode de dépression apparaît de plus en plus tôt.

La situation professionnelle, le niveau de diplômes ou de revenus ne sont pas associés à la survenue d'un EDC. En revanche, le chômage, des conditions de vie précaire, l'isolement et le fait d'avoir subi des violences sexuelles au cours de la vie sont associés à une fréquence plus élevée de dépression. Les maladies chroniques à savoir le cancer, le diabète, les maladies rhumatismales et certaines pathologies mentales comme les troubles anxieux sont souvent associés à une dépression.

Enfin, Le risque de décès par suicide est 10 fois plus élevé chez les patients déprimés que dans la population générale. (3) (4)

1.1.3 Etiologie neurobiologique

D'après la théorie monoaminergique, le fonctionnement de deux neurotransmetteurs : la sérotonine et la noradrénaline, serait en lien avec la dépression. En effet, ces neurotransmetteurs sont impliqués dans différentes fonctions physiologiques comme le stress, le sommeil, les émotions, l'appétit et la sexualité.

Rappelons le fonctionnement du système monoaminergiques :

Au niveau présynaptique, la noradrénaline(NA) est synthétisée à partir de la tyrosine; la régulation de cette synthèse se fait par une enzyme clef : la tyrosine-hydroxylase. La sérotonine (5HT) est synthétisée à partir du tryptophane.

Ces amines sont ensuite conduites vers l'extrémité axonale ou elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux (exocytose calcium dépendante) dans l'espace synaptique.

Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération :

- La recapture des neurotransmetteurs se fait par transport actif sodium dépendant.
- La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la mono-amine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

La sérotonine et la noradrénaline ayant un rôle dans la régulation de l'humeur, de la motricité, de l'appétit, de l'anxiété ; une altération de leur transmission au niveau central contribue à l'apparition de symptômes de la dépression comme l'anxiété, les troubles du sommeil, les compulsions, les obsessions, les troubles alimentaires, les troubles de l'humeur.(5)

D'autres grands systèmes de neurotransmission seraient également impliqués de façon plus ou moins partielle dans la dépression, citons le système dopaminergique, cholinergique, le système GABA-ergique, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).(6)

1.1.4 Classification

Il existe actuellement plusieurs classifications, nous en présenterons trois : la classification étiologique et les classifications actuelles DSM-IV/CIM-10

1.1.4.1 Classification étiologique

C'est la plus ancienne des classifications, elle repose sur des théories de causalité. Elle oppose la dépression endogène : autonome et psychotique à la dépression exogène : réactionnelle et névrotique, la dépression primaire à la dépression secondaire ainsi que la dépression uni- et bipolaire. *cf tableau 1 (1)*

Tableau 1 Classification étiologique de la dépression

En fonction de l'état mental	
Dépression primaire	Chez un sujet sans antécédent psychiatrique
Dépression secondaire	Chez un sujet ayant des antécédents psychiatriques
En fonction des causes	
Dépression endogène ou psychotique	Sans facteurs externe apparent
Dépression exogène ou névrotique	Avec facteurs environnementaux
En fonction de l'évolution	
Dépression bipolaire	Alternance d'épisode maniaque et hypomaniaque
Dépression unipolaire	Au moins deux phases de dépression entrecoupées par un état normal

1.1.4.2 Classifications actuelles DSM-IV/CIM-10

Ces classifications se limitent à la description des signes et des symptômes, elles sont athéoriques par rapport à la cause ou la physiopathologie.

Réalisée par l'association américaine de psychiatrie, la classification DSM (diagnostic and statistical of mental disorders) tente dans la grande majorité des cas, de définir les troubles en décrivant les caractéristiques cliniques de ceux-ci. *Cf ANNEXE 1*

Une autre classification très proche a été élaborée par l'organisation mondiale de la santé ; la CIM 10 (classification internationale des maladies).

1.1.5 Clinique

- Chez l'adulte

▪ Symptômes thymiques

La dépression est une exagération de l'humeur vers le pôle de la tristesse et de l'inertie. Elle se caractérise par une tristesse persistante, irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, faite de pessimisme devant l'avenir qui paraît limité, de désespoir et de découragement, de regret du passé, etc. L'affectivité est affaiblie, les sentiments appauvris et, à l'extrême, il est constaté une anhédonie. La prise de conscience de cet état induit un important sentiment de culpabilité et d'autodestruction chez le déprimé qui peut alors désirer la mort. La dysphorie peut parfois remplacer l'humeur dépressive avec une irritabilité et une agressivité inhabituelle.

▪ Symptômes psychomoteurs

L'inhibition psychomotrice est caractérisée par une perte d'élan vital : les symptômes attestent d'un ralentissement moteur et psychique global. Tout dans l'attitude du sujet paraît lent, dénué de vivacité. Son activité spontanée est réduite, ses gestes sont lents, sa voix est monotone, sa mimique est pauvre et sa silhouette est sans tenue, affaissée. La pensée est trainante, il s'exprime lentement et accumule les pauses et les soupirs et les capacités à lire ou soutenir une conversation sont très réduites.

▪ Symptômes somatiques

Les principaux signes sont l'asthénie, les troubles du sommeil, l'anxiété, la perturbation de l'appétit dans le sens de l'anorexie, les troubles sexuels avec perte de libido et/ou déviance, les troubles cardiaques avec tachycardie, bouffée vasomotrices avec rougeur du visage ou, au contraire, avec bradycardie et hypotension. Il peut également y avoir des troubles urinaires et neuromusculaires (crampes, vertiges, etc.) qui confortent le malade dans son autodépréciation.

▪ Suicide

Les idées de mort sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs, elles apparaissent comme un aboutissement et un soulagement. Simple fantasme ou désir, elles peuvent également évoluer vers des projets, puis vers le passage à l'acte qui peut être minutieusement préparé ou au contraire être une impulsion subite. L'évaluation du risque suicidaire est donc importante chez les patients car la tentative de suicide peut intervenir à tout moment.(7)

- Chez l'enfant

Le plus souvent, les EDM apparaissent associés avec d'autres troubles mentaux : troubles anxieux, déficit de l'attention, conduite antisociale, etc...L'expression clinique est spécifique à chaque enfants. (8)

- Chez l'adolescent

La symptomatologie peut se présenter sous différentes formes. Les épisodes sont souvent associés à des troubles de l'attention, des troubles anxieux ou alimentaires, une conduite antisociale parfois difficile à discerner de la « crise » de l'adolescence. L'existence d'un trouble dépressif dans l'enfance constitue un facteur de risque majeur de survenue d'un autre épisode au cours de l'adolescence. A cette période, l'attirance pour l'alcool ou les drogues, ainsi que le comportement suicidaire sont fréquents, ce qui nécessite une vigilance extrême.(9)

- Chez le sujet âgé

Le mode d'expression de la dépression chez le sujet âgé s'éloigne de celui de l'adulte jeune et est souvent assimilé au vieillissement. C'est un obstacle principal au diagnostic de la dépression. C'est pourquoi tous les guides cliniques commencent par cette affirmation : « La dépression ne fait pas partie du processus normal de vieillissement ». La considération d'un sentiment de tristesse, voire un désir de mort, comme normal lorsqu'il est exprimé par un sujet âgé doit donc être largement remise en question.

La dépression doit donc faire partie des diagnostics qui doivent être systématiquement évoqués et recherchés.

Pour mieux préciser les spécificités de la présentation clinique de la dépression du sujet âgé, il est habituel de séparer les symptômes en trois catégories : ceux qui sont présents indépendamment de l'âge, ceux qui sont observés surtout chez les sujets jeunes et ceux qui sont plus particuliers au sujet âgé. Ces catégories sont résumées dans le *tableau 2*.(10)

Tableau 2 Symptômes clinique de la dépression en fonction de l'âge

Symptômes indépendants de l'âge	Symptômes plus souvent présents chez le sujet jeune	Symptômes spécifiques à la personne âgée
Désespoir, pessimisme, perte de l'anticipation	Culpabilité	Instabilité, agressivité, colère
Troubles de l'humeur, anxiété	Expression de la douleur morale	Somatisations, hypocondrie
Mésestime de soi	Baisse de l'efficacité dans les actes de la vie sociale et professionnelle	Démotivation, ennui, sensation douloureuse de vide intérieur
Anhédonie	Baisse de la libido	Repli sur soi, isolement
Anorexie, amaigrissement	Idéation suicidaire	Angoisse matinale
Ralentissement psychomoteur		Confusion
troubles du sommeil		Dépendance
		Troubles mnésiques allégués
		Impression d'inutilité, suicides programmés et réussis

- Dépressions particulières

- Dépression saisonnière

Le trouble émotionnel saisonnier est caractérisé par une triade symptomatologique : une hypersomnie agitée non réparatrice, un ralentissement psychomoteur, une hyperphagie.(11)

- Dépression du post-partum

Les dépressions du post-partum sont des états dépressifs d'intensité variable survenant dans la première année suivant l'accouchement et touchant 10-15% des mères. Si dans la majorité des cas, ces épisodes régressent en quelques semaines, 25% d'entre eux évoluent vers une dépression sévère avec altération de la communication mère-enfant. Elle est caractérisée par une grande fatigue, de l'irritabilité, un détachement émotionnel vis-à-vis du bébé.(12)

- Dépression d'épuisement

C'est un tableau de dépression tout à fait classique qui s'installe progressivement suite à la répétition de stress, la privation volontaire de sommeil, la méconnaissance de ses limites, l'épuisement affectif et émotionnel.(1)

- Dépression iatrogène

Ce type de dépression survient lors de médication au long cours. Les médicaments les plus fréquemment responsables de ces pathologies sont : β bloquant, diurétiques thiazidiques et apparentés, antibiotiques (quinolones et fluoroquinolones, nitroimidazolés), glucocorticoïdes, oestroprogestatifs, progestatifs et les sulfonylurées. Dans la mesure où cela est possible, il convient d'arrêter le traitement en cas de dépression.(1)

1.2 Prise en charge médicamenteuse de l'EDM

1.2.1 Généralités

1.2.1.1 Antidépresseurs : définitions

Le traitement de l'EDM repose sur l'administration d'antidépresseurs (aussi appelé thymo-analeptique). Ces médicaments agissent sur l'ensemble du syndrome dépressif : l'humeur triste, l'inhibition psychomotrice et les éventuels troubles somatiques. Le délai d'apparition de l'amélioration thymique est d'environ 2 à 4 semaines.

Si l'indication première des antidépresseurs reste l'EDM, d'autres indications leurs sont attribuées. Certaines concernent d'autres entités psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement, des conduites alimentaires mais ces médicaments sont également indiqués pour d'autres contextes tels que la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs.

Les classes pharmacologiques des antidépresseurs restent très hétérogènes, tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets indésirables. Le rapport efficacité/tolérance reste l'élément principal dans le choix d'un antidépresseur.

1.2.1.2 Mise en place du traitement médicamenteux

Avant toute prescription, il faut vérifier l'absence de contre-indications spécifiques à chaque classe d'antidépresseurs et prendre en compte les effets indésirables spécifiques du traitement envisagé ; rechercher les éventuelles comorbidités psychiatriques (anxiété, antécédent d'épisode maniaque ou hypomaniaque...) et/ou les comorbidités somatiques (troubles cardiovasculaires, gastro-intestinaux, du sommeil, de l'appétit...) : le choix de l'antidépresseur doit être personnalisé, il est recommandé de choisir le mieux toléré et le moins risqué.

Avant de mettre en place le traitement il faudra informer le patient et son entourage avec son accord, sur les effets bénéfiques et indésirables du traitement.

Il faut aussi tenir compte du risque suicidaire. En effet, au début du traitement peut résulter une « Levée d'inhibition ». Il s'agit d'une courte période qui survient environ 15 jours après le début du traitement et qui peut faire redouter une tentative de suicide. Cette période correspond à l'apparition de l'efficacité du traitement sur le ralentissement psychomoteur alors que celle sur l'humeur reste inachevée et que les idées suicidaires peuvent persister. Une attention particulière et une surveillance médicale s'impose durant cette phase.

Le risque de décès étant rare sous traitement bien surveillé, il ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du traitement antidépresseur.

Afin de soulager le patient en attendant les effets de l'antidépresseur la prescription d'un traitement anxiolytique associé est assez courante dans la prévention de la levée de l'inhibition. Souvent, les anxiolytiques prescrits sont des benzodiazépines. Cependant d'après l'ANSM, il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines, ou apparentés. En effet, les benzodiazépines seraient responsables au contraire d'une augmentation du risque suicidaire en entraînant des comportements paradoxaux d'agressivité, des levées de l'inhibition ou une tendance à diminuer la capacité à distinguer un comportement.(13) (14)

Ainsi, Les points-clefs du début de traitement sont l'introduction progressive mais rapide du traitement antidépresseur jusqu'à posologie efficace et un plan de surveillance pour les semaines suivant l'instauration du traitement.(2)

1.2.1.3 Durée et maintien du traitement

Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :

- la phase d'attaque, de 2 mois en moyenne (de 6 à 12 semaines) dont l'objectif est la rémission des symptômes.
- la phase de consolidation, de 4 à 12 mois en fonction des symptômes dont l'objectif est de prévenir les rechutes.

La durée totale du traitement d'un épisode se situe donc généralement entre 6 mois et un an, elle est adaptée en fonction des risques de récurrences : un traitement prolongé au-delà d'un an peut être discuté afin de prévenir les récurrences, par exemple chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes dépressifs, mais n'ayant jamais présenté d'épisode maniaque ou hypomaniaque.(15)

1.2.1.4 Conduite d'un arrêt de traitement

L'arrêt du traitement sera toujours progressif et doit être envisagé avec le patient : il doit être informé des risques de recrudescence des symptômes.

Un syndrome d'arrêt, souvent bénin, peut apparaître au cours de la semaine suivant l'arrêt du traitement, il est spontanément résolutif en 1 à 2 semaines environ.

Il est décrit avec les antidépresseurs tricycliques, les IRSNA mais aussi avec les ISRS dotés d'une activité anticholinergique significative. La sévérité de ce syndrome varie selon la molécule : les molécules à demi-vie courte, sans métabolites actifs seraient plus fréquemment impliquées que les molécules à demi-vie longue avec métabolites actifs.

Les symptômes liés à l'interruption sont nombreux, les plus habituels qui y sont associés sont l'anxiété, l'irritabilité, un syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, frissons), des nausées et vomissements mais aussi des insomnies et cauchemars.

L'ANSM recommande pour éviter ce syndrome, les modalités d'arrêt suivantes :

- pour une durée de traitement inférieure à un an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines d'un quart de la dose journalière
- pour une durée de traitement supérieure à un an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois d'un quart de la dose journalière(15)

1.2.2 Antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques)

1.2.2.1 Médicaments et conseils de prise

Tableau 3 Antidépresseurs imipraminiques et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (EDM, VO, adulte jeune)	Observations et conseils de prise
Amitriptylline	Elavil®	75 à 150 mg, prise fractionnée	Antidépresseur sédatif : Privilégier la dose la plus forte au coucher pour favoriser le sommeil
	Laroxyl®		
Amoxapine	Défanyl®	100 à 400 mg, une prise vespérale à 3 prises/jour.	-Prise à distance des repas -antidépresseur sédatif : en traitement d'entretien, privilégier une prise unique au coucher
Clomipramine	Anafranil®	75 à 150 mg, une prise quotidienne unique	
Dosuleptine	Prothiaden®	75 à 150 mg, une prise quotidienne unique	
Doxépine	Quitaxon®	10 à 300 mg, une prise quotidienne vespérale	Antidépresseur sédatif : Privilégier la dose la plus importante au coucher pour favoriser le sommeil
Imipramine	Tofranil®	75 à 150 mg, une prise quotidienne avant 16h	Antidépresseur psychoactif : Ne pas prendre le médicament après 16h pour prévenir une éventuelle insomnie
Maproptilline	Ludiomil®	75 à 150 mg, une prise quotidienne vespérale	Antidépresseur sédatif : Privilégier la dose la plus importante au coucher pour favoriser le sommeil
Trimipramine	Surmontil®	75 à 150 mg, une prise quotidienne vespérale	Antidépresseur sédatif : Privilégier la prise au coucher pour favoriser le sommeil

1.2.2.2 Mécanismes d'actions

Les antidépresseurs tricycliques agissent par inhibition de la recapture de plusieurs monoamines : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

Mais ces antidépresseurs anciens exercent d'autres actions pharmacologiques par liaison à de nombreux récepteurs postsynaptique (histaminique, alpha-adrénergiques, muscariniques, etc), d'où leurs effets indésirables et leur profil de tolérance souvent médiocre : leur prescription est donc délicate chez les sujets âgés et / ou polymédicamenté malgré leur efficacité reconnue.(16) (17)

1.2.2.3 Effets indésirables principaux

Ils sont dominés par

- **des manifestations anticholinergiques** : sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, tachycardie, sueurs, troubles mictionnels...
- **des manifestations adrénolytiques** : hypotensions orthostatique, dysfonction érectile, tremblements...
- **des effets H1 centraux** : somnolence ou sédation
- une prise de poids, des douleurs abdominales, nausées et vomissements

Gestion de la iatrogénie en pratique :

Pour limiter l'incidence de ces effets indésirables plusieurs conseils peuvent être apportés aux patients :

- **Constipation** : mesures hygiéno-diététiques : boissons abondantes, activité physique ; prescription laxatif doux (lactulose par exemple).
- **Troubles de l'accommodation** : cèdent souvent à la poursuite du traitement ou à une adaptation posologique : il faut prévenir le patient de cette résolution afin qu'il ne réclame pas de verres correcteurs.
- **Sécheresse buccale** : doit être traitée pour éviter ses complications (candidoses, caries dentaires, glossites, stomatites) : une prise unique vespérale lorsqu'elle est possible, en limite l'incidence ainsi que la prise de boissons non sucrées associées ou non à des pastilles ou à du chewing-gum sans sucre. Les traitements stimulant la salivation et les substituts salivaires ont souvent une efficacité relative.
- **Sédation** : parfois recherchée par le médecin, elle cède à la poursuite du traitement.
- **Hypotension orthostatique** : explique une fatigue intense et des vertiges fréquents, avec possibilité de complications graves (chutes chez la personne âgée notamment) : prévenue par une hydratation abondante, l'ingestion d'eaux fortement minéralisées, le port de bas de contention et par une grande prudence en cas de changement brutaux de posture.

- **Prise de poids** : conseils hygiéno-diététiques usuels, renoncer au grignotage, manger équilibré, pratiquer une activité physique régulière...Cependant, ces mesures sont parfois difficiles à appliquer par le patient déprimé.

Un syndrome d'hypersérotoninergie ne peut être exclu en cas de surdosage ou d'interaction médicamenteuse, ces symptômes sont de trois types :

- psychique : agitation, confusion mentale, désorientation, hypomanie, rarement obnubilation voir coma ;
- moteur : tremblement, rigidité, hyperactivité, hyper-réflexie ostéotendineuse, myoclonies ;
- végétatif : frissons, sueurs, troubles de la tension artérielle (hypo- ou hyper-), tachycardie, douleurs intestinales, diarrhée, hyperthermie.

Ce tableau clinique est proche de celui du syndrome malin des neuroleptiques, avec lequel il ne doit pas être confondu en cas d'association des deux familles de psychotropes chez un même patient.

Dans la plupart des cas, la symptomatologie hypersérotoninergique demeure réduite et l'évolution est spontanément favorable lorsque la cause est analysée et traitée ; toutefois, ce syndrome peut nécessiter une hospitalisation et évoluer, notamment en cas d'intoxication, de façon suraiguë.

Le traitement est curatif : suppression du traitement sérotoninergique, éventuelle prescription de propranolol ou d'une benzodiazépine ; mais surtout le traitement est préventif : limiter la prescription d'association de psychotropes prosérotoninergiques et adapter les posologies lors d'une monothérapie.(18)

1.2.2.4 *Interactions médicamenteuses (19)*

- Contre-indiquées :
 - IMAO non sélectifs : délai de 15 jours pour passer d'un IMAO à un imipraminique et de 7 jours pour l'inverse : risque de syndrome sérotoninergique
 - Sultopride (neuroleptique) : risque sévère de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Déconseillées :
 - IMAO-A sélectifs et Linézolide : risque de syndrome sérotoninergique
 - Alcool
 - Clonidine et apparenté : risque d'inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques.
 - Anticholinergiques et anti-histaminiques : augmentent le risque de syndrome confusionnel ou d'accidents neurovégétatifs.

- Sympathomimétiques par voie parentérale : risque d'hypertension paroxystique avec possibles troubles du rythme
- A prendre en compte :
 - Inhibiteurs enzymatiques (ISRS et certains neuroleptiques) : augmentent les concentrations plasmatiques avec risques de convulsions et augmentation des effets indésirables
 - Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques, millepertuis, tabac) : réduisent les concentrations plasmatiques d'antidépresseur
 - Sympathomimétiques
 - Antiépileptiques : risque de crises convulsives
 - Antihypertenseurs, betabloquants : risque d'hypotension orthostatique

1.2.2.5 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précaution d'emploi :
 - Personnes âgées
 - Sujets présentant une affection cardiovasculaire
 - Epileptiques
 - Insuffisants rénaux ou hépatiques sévères
- Contre-indications
 - Risque connu de glaucome aigu par fermeture d'angle (GAFA)
 - Obstacle sur les voies urinaires (dont l'hypertrophie bénigne de la prostate)
 - Pathologies cardiaques
 - Grossesse
 - Hypersensibilité

1.2.3 Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

1.2.3.1 Les IMAO non sélectifs

1.2.3.1.1 Médicament et conseils de prise

Tableau 4 Antidépresseurs IMAO non sélectifs et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (épisode majeur, adulte jeune)	journalière dépressif, voie orale,	Observations et conseils de prise
Iproniazide	Marsilid®	50 à 150 mg en traitement d'attaque		Interrompre immédiatement en cas de céphalées fréquentes ou sévères ou consulter un médecin
		25 à 50 mg/j ou tous des 2 jours en entretien		

1.2.3.1.2 Mécanismes d'actions

Inhibition non sélective et irréversible des monoamines oxydase. Le mécanisme de l'action antidépressive est lié à une inhibition de la dégradation des monoamines cérébrales (indolamine : sérotonine, tyramine, phényléthylamine et tryptamine ; catécholamines : dopamine, noradrénaline, adrénaline). L'effet antidépresseur des IMAOs est dû à l'augmentation de la mise à disposition de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine au niveau synaptique, par diminution de leur catabolisme.

L'effet antidépresseur des IMAOs est atteint entre 2 et 4 semaines lorsque l'on a obtenu un effet inhibiteur de la MAO de 80%.

La prescription d'iproniazide devenue peu fréquente, est réservée, en seconde ligne, aux dépressions avec un fort ralentissement psychomoteur. Ils ne sont jamais proposés en première intention en raison de leur forte iatrogénie et de leurs éventuelles interactions médicamenteuses imprévues (anesthésiques). Ils ne sont prescrits que pour des états dépressifs résistant à un traitement bien conduit par les antidépresseurs tricycliques.(17)

1.2.3.1.3 Effets indésirables principaux

- insomnie ou agitation
- hypotension orthostatique, vertiges, nausées, rétention urinaire, sécheresse buccale.
- céphalées, paresthésie, convulsions
- syndrome d'hypersérotoninergie (interaction ou surdosage)
- hépatite cytolytiques parfois fatale.

Ces signes régressent le plus souvent après deux ou trois semaines.

Il existe également un risque de crise hypertensive par interaction médicamenteuse ou alimentaire. Ces symptômes sont : céphalées occipitales, nausées, raideur de la nuque, mydriase, photophobie, sueurs, palpitations, confusion voire coma et décès(18)

1.2.3.1.4 Interactions médicamenteuses(19)

- Contre-indiquées
 - Péthidine, tramadol et dextrométorphane (risque de syndrome sérotoninergique)
 - Bupropion : risque de crises hypertensives
 - les autres antidépresseurs : risque de syndrome sérotoninergique, délais de 15 jours si relais avec un autre antidépresseur
 - Triptans métabolisés par la monoamine oxydase : risque d'hypertension artérielle, vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effet sérotoninergique, intervalle de 24 heures entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du triptan
 - Analgésiques morphiniques
 - Anesthésiques locaux avec adrénaline
 - Réserpine : risque d'agitation psychomotrice, convulsion
 - Entacapone : risque de potentialisation des effets pharmacologiques, surtout vasopresseurs, des catécholamines par inhibition de leur métabolisme.
 - Alcool
 - Sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthylphénidate, phényléphrine)
- Déconseillées :
 - Rilménidine, sulfamides hypoglycémiant, médicaments hépatotoxiques (fibrates, kétoconazole)
 - Anesthésiques généraux (15 jours d'arrêt avant anesthésie générale)
- Interactions alimentaire contre-indiquée
 - Consommation d'aliment riche en tyramine et en tryptophane (fromage fermentés, bières, chianti, foies de volaille, extrait de levure, viandes faisandées...) ; de café en excès, de caféine, de cyclamates : risque de réactions hypertensives.

1.2.3.1.5 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précautions d'emploi
 - Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique, rénal et chez la personne âgée
 - Epilepsie : seuil épiléptogène diminué,
 - Arrêter le traitement en cas de céphalées fréquentes ou sévères.

- Contre-indications
 - Hypertension artérielle
 - Phéochromocytome
 - Atteinte hépatique
 - Sujets ayant des antécédents vasculaires cérébraux
 - Syndromes délirants, agitation maniaque
 - Alcoolisme chronique
 - Insuffisance cardiaque décompensée
 - Grossesse, allaitement.

1.2.3.2 Les IMAO-A

1.2.3.2.1 Médicament et conseils de prise

Tableau 5 Antidépresseur IMAO-A et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (épisode dépressif majeur, voie orale, adulte jeune)	Observations et conseils de prise
Moclobémide	Moclamine®	300 à 600 mg, en deux à trois prises quotidiennes	Par le risque d'insomnie : administrer le traitement en début de journée.

1.2.3.2.2 Mécanismes d'actions

Inhibiteur de la monoamine oxydase, le moclobémide inhibe de façon préférentielle et réversible la monoamine oxydase de type A. Ce blocage enzymatique diminue le catabolisme de la noradrénaline, de la sérotonine et à moindre degré de la dopamine, entraînant une augmentation de la concentration de ces neuromédiateurs dans la fente synaptique. Le moclobémide se caractérise par sa tonalité très psychostimulante.(18)

1.2.3.2.3 Effets indésirables principaux

Disposant d'une meilleure tolérance que l'iproniazide, ces effets indésirables sont plus rares. Ils se traduisent par :

- des troubles du sommeil
- des troubles gastro-intestinaux
- de l'agitation, des céphalées
- une anxiété, irritabilité
- des vertiges et nausées

- une sècheresse buccale

Ces signes régressent le plus souvent en deux à trois semaines.(16)

1.2.3.2.4 Interactions médicamenteuses(19)

- Contre-indiquées
 - Péthidine, tramadol et dextrométorphane : risque de syndrome sérotoninergique.
 - Bupropion et Sélégiline : risque de crises hypertensives
 - Triptans
 - IMAO non sélectifs : respecter un intervalle de 15 jours pour passer des IMAO au moclobémide et 5 jours pour l'inverse
 - Sympathomimétiques.
- Déconseillées
 - Alcool, anesthésiques généraux : arrêté le traitement 24 heures avant.
 - Tous les autres antidépresseurs : risque de syndrome sérotoninergique, délai de 15 jours avant relai avec un autre antidépresseur
- Interactions alimentaire à éviter
 - Consommation d'aliment riche en tyramine et en tryptophane (fromage fermentés, chianti ou bières, foies de volaille, extrait de levure, viandes faisandées...), de café en excès, de caféine, de cyclamates : risque de réactions hypertensives

1.2.3.2.5 Précautions d'emploi et contre-indications(18)

- Précautions d'emploi
 - Adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal et hépatique (insuffisance hépatique sévère, réduction de 30 à 50 % de la posologie) ainsi qu'en cas d'insomnie à cause du risque de nervosité et de troubles du sommeil.
 - Utiliser avec prudence chez le sujet sous antihypertenseur ou neuroleptique.
- Contre-indications
 - Enfants de moins de 15 ans
 - Grossesse, allaitement

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

1.2.4.1 Médicaments et conseils de prise(20)

Tableau 6 Antidépresseurs ISRS et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (épisode dépressif majeur, voie orale, adulte jeune)	Observations et conseils de prise
Citalopram	Séropram®	20 à 40 mg, une prise quotidienne	-Diluer le soluté buvable dans un peu d'eau ou dans du jus de fruits -la forme buvable n'est pas bioéquivalente à la forme cp : 10 mg de la forme orale sèche équivaut à 8 mg de la forme buvable
Escitalopram	Séroplex®	10 à 20 mg, une prise quotidienne	
Fluoxétine	Prozac®	20 à 60 mg, une ou plusieurs prises quotidiennes	
Fluvoxamine	Floxyfral	50 à 100mg, une prise quotidienne.	Prise de préférence vespérale
Paroxétine	Deroxat® Divarius®	20 à 50 mg, une prise quotidienne	Prise de préférence le matin ; Agiter vigoureusement le flacon de suspension buvable avant chaque utilisation
Sertraline	Zoloft®	50 à 200mg, une prise quotidienne	Prise le matin ou soir, au cours du repas

1.2.4.2 Mécanismes d'actions

La cible principale des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) est le site transporteur permettant la recapture de la sérotonine par le neurone présynaptique. Toutefois, chaque ISRS possède un profil pharmacologique particulier : d'une part leur affinité pour les divers systèmes de recapture présynaptiques est variable et, d'autre part, ils développent une activité intrinsèque, très faible comparativement à celle des tricycliques, mais cependant réelle, à l'égard de divers récepteurs postsynaptiques.

Par exemple :

- La fluoxétine et la sertraline peuvent inhiber à forte posologie la recapture de la dopamine et induire, de façon rare, des signes extrapyramidaux ou des épisodes diarrhéiques ;
- La sertraline et la paroxétine ont des effets anticholinergiques plus sensibles, d'où notamment, une xérostomie souvent rapportée par les patients.

Globalement, les ISRS donnent lieu à beaucoup moins d'effets indésirables que les tricycliques. Aisément maniable, ils améliorent l'observance du traitement. De par leur tolérance satisfaisante, ils permettent de prescrire un traitement antidépresseur à une population plus large (sujet âgés).(1)

1.2.4.3 Effets indésirables principaux

- **Troubles digestifs** (les plus fréquents): diarrhées, nausées voire vomissements banals déclenchés par une stimulation de l'area prostrema hypothalamique. Ils cèdent à la poursuite du traitement
- **Troubles du sommeil, irritabilité, hypersudation**
- **Céphalées, migraines**
- **Troubles de la libido**
- **Altération du poids :**
 - Une baisse de l'appétit pour la fluoxétine et la fluvoxamine
 - Une augmentation de l'appétit pour la sertraline
- **Diminution du seuil épileptogène** chez les patients ayant une prédisposition
- **Hyponatrémie** (natrémie < 135 mEq) dont l'origine est la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique entraînant une hyponatrémie par dilution : potentiellement aggravée par l'âge, une fonction rénale altérée, une cirrhose et potentialisée par la prise de diurétiques. Elle peut être à l'origine de signes psychiques avec confusion mentale.
- **Des signes neurologiques** peuvent aussi être décrits : l'activité prosérotoninergique peut inhiber la libération de dopamine et être à l'origine de syndrome neurologique : akathisie, dystonies, signes extrapyramidaux ; notamment chez les patients âgés ou parkinsonien.

Il importe de souligner l'existence d'un possible syndrome d'hypersérotoninergie.(18)

1.2.4.4 Interactions médicamenteuses(19)

- Contre-indiquées
 - IMAO non sélectifs : risque de syndrome sérotoninergique
 - Triptans
 - Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 : pimozone et thioridazine : risque d'allongement de l'espace QT, neuroleptiques type

phénotiazine, antiarythmiques, risperidone, métoprolol ; tamoxifène : risque de perte de l'efficacité de l'anticancéreux.

Fluoxétine et Paraoxétine sont des inhibiteurs puissants du CYP 2D6.

- Déconseillées
 - Alcool
 - IMAO-A sélectifs
 - Tramadol
 - Autres antidépresseurs
 - Linézolide
- Nécessitant des précautions d'emploi :
 - Anticoagulants oraux, AINS et acide salicylique : augmentation du risque hémorragique
 - Anticonvulsivants
 - Lithium et millepertuis : risque d'hypersérotinergie

1.2.4.5 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précautions d'emploi
 - Adaptation posologique chez les insuffisants hépatiques ou rénal sévères
 - Epilepsie en raison de la diminution du seuil épileptogène
- Contre-indications
 - Hypersensibilité
 - Grossesse, allaitement
 - Enfant de moins de 15 ans

1.2.5 Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA)

1.2.5.1 Médicaments et conseils de prise

Tableau 7 Antidépresseurs IRSNA et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (épisode dépressif majeur, voie orale, adulte jeune)	Observations et conseils de prise
Duloxétine	Cymbalta®	60mg, une prise quotidienne	
Milnacipran	Ixel®	100mg, deux prises par jour	Prise de préférence au cours des repas, le matin puis le soir
Venlafaxine	Effexor®	75 à 150 mg, deux ou trois prise quotidienne	Prise au cours des repas à la même heure chaque jour.

1.2.5.2 Mécanismes d'actions

Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée.

Comme les tricycliques, ils inhibent la recapture des deux neuromédiateurs sérotonine et noradrénaline mais ils n'ont pas d'effet sur les récepteurs postsynaptiques.

1.2.5.3 Effets indésirables principaux

Ces effets indésirables sont proches de ceux des ISRS

- Nausées, troubles digestifs, trouble du transit
- Sécheresse buccale
- Insomnies, somnolence, asthénie
- Hypersudation
- Trouble de l'éjaculation et de l'orgasme
- Dysurie chez les sujets sensibles ou prostatique : dû à une composante noradrénergique puissante non compensée, contrairement aux tricycliques, par un antagonisme adrénergique : ceci doit rendre la prescription prudente chez les patients porteur d'adénome prostatique.

Effets indésirables cardiovasculaires (Venlafaxine et Milnacipran) : hypo-hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie, allongement de l'espace QT. Ces effets indésirables restent rares mais leurs incidences augmentent significativement chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires ou recevant simultanément un traitement à visée cardiaque.
(6)

1.2.5.4 Interactions médicamenteuses(15)

- Contre-indiquées :
 - IMAO non sélectifs : délai de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO et le début de traitement par IRSNA,
 - Triptans
 - ISRS : risque de syndrome sérotoninergique : délai de 7 jours pour relai avec IRSNA
 - Sélégiline
 - Digitaliques : risque de potentialisation des effets hémodynamiques

- Déconseillées :
 - Linézolide
 - Sympathomimétiques par voie parentérale
 - Clonidine et apparentés.
 - IMAO-A sélectifs,
 - Tramadol, péthidine, cimétidine, anticoagulants oraux, millepertuis
 - Alcool.
- Nécessitant des précautions d'emploi :
 - Lithium : risque de syndrome sérotoninergique.

1.2.5.5 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précautions d'emploi
 - Déconseillés chez personnes âgées, chez les sujets hypertendus, atteints de cardiopathies, présentant des antécédents de convulsions ou de pharmacodépendances
 - Réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
 - Femmes enceintes ou allaitantes
- Contre-indications
 - Hypersensibilité
 - Enfants de moins de 15 ans

1.2.6 Les autres antidépresseurs

1.2.6.1 Médicaments et conseils de prise

Tableau 8 Autres antidépresseurs et conseils de prise

DCI	Noms commerciaux	Posologie journalière (épisode dépressif majeur, voie orale, adulte jeune)	Observations et conseils de prise
Agomélatine	Valdoxan®	25 à 50 mg en une prise unique	Prise unique au coucher
Miansérine	Athymil®	30 à 90 mg/j	Avaler les comprimés de préférence au diner
Mirtazapine	Norset®	15 à 45 mg/j	Avaler les comprimés de préférence au diner
Tianeptine	Stablon®	25 à 72,5 mg en 2 à 3 prises.	Prescription limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée. Prise de préférence en début de repas

1.2.6.2 Agomélatine

1.2.6.2.1 Mécanismes d'actions

Elle se caractérise par un mécanisme d'action différent correspondant à une régulation des rythmes biologiques avec une action agoniste des récepteurs mélatoninergique et un blocage de certains récepteurs de la 5HT (antagoniste du sous-type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine.)

1.2.6.2.2 Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, vertiges, insomnie
- Nausées, diarrhée, constipation, douleurs abdominale
- Augmentation des ALAT et/ou des ASAT qui impose une surveillance répétée des transaminases.

1.2.6.2.3 Interactions médicamenteuses

- Contre-indiquée
 - Inhibiteurs puissant du CYP1A2 (ex : fluvoxamine, ciprofloxacine) : risque de surdosage d'agomélatine

1.2.6.2.4 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précautions d'emploi
 - Sujet âgé de plus de 65 ans
 - Patients insuffisants rénaux
- Contre-indications
 - Insuffisance hépatique : cirrhose ou maladie hépatique évolutive
 - Hypersensibilité à l'un des composants
 - Allaitement

1.2.6.3 Miansérine

1.2.6.3.1 Mécanismes d'actions

La miansérine agit par blocage des autorécepteurs α -2adrénergiques des neurones noradrénergiques. Elle n'inhibe pas la recapture de la NA mais augmente son taux de

renouvellement (sans modifier celui de la 5HT et DA), son action s'accompagne d'un effet anxiolytique et d'une sédation.

1.2.6.3.2 *Effets indésirables principaux*

C'est une molécule plutôt bien tolérée, ces principaux effets indésirables sont :

- Somnolence
- Sècheresse buccale, trouble de l'accommodation, constipation.

Son action sédative peut être recherchée chez des patients anxieux ou fortement insomniaque.

Elle peut être à l'origine d'une exceptionnelle agranulocytose, notamment chez le sujet de plus de 65 ans, justifiant une surveillance hématologique en cas de signes d'infections ou de fièvre.

1.2.6.3.3 *Interactions médicamenteuses*

- Contre-indiquée
 - IMAO non sélectifs : il faudra respecter un intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la miansérine et de 3 jours de la miansérine aux IMAO
- Déconseillées :
 - Clonidine et apparentés : risque d'inhibition des effets antihypertenseurs
 - Alcools en raison d'effets sédatifs élevés
- A prendre en compte
 - Dépresseurs du SNC à cause de leurs effets sédatifs

1.2.6.3.4 *Précautions d'emploi et contre-indications*

- Précautions d'emploi
 - Surveillance de l'hémogramme pendant les premiers mois du traitement : arrêt immédiat en cas d'agranulocytose
 - Epilepsie : augmenter éventuellement les doses d'anticonvulsivants
 - Réduction de moitié de la posologie chez le sujet âgé de plus de 65 ans
 - Utilisation avec prudence chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal, en cas d'affections cardio-vasculaires, glaucome, constipations chroniques, hypertrophie prostatique
 - Grossesse et allaitement
- Contre-indications
 - Hypersensibilité

1.2.6.4 Mirtazapine

1.2.6.4.1 Mécanismes d'actions

Comme la miansérine, c'est un antagoniste alpha-2 adrénergique.

La mirtazapine est un antagoniste alpha2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Ayant une activité agoniste sur les récepteurs H1 de l'histamine, des propriétés sédatives lui sont associées.

1.2.6.4.2 Effets indésirables

Ces effets indésirables principaux sont proches de ceux de la miansérine du fait de leur proximité chimique :

- Augmentation de l'appétit avec prise de poids, nausées, sécheresse buccale
- Hypotension
- Atteinte hématologique réversible (leucopénie, agranulocytose, neutropénie)
- Augmentation du taux des enzymes hépatiques (ASAT et/ou ALAT)

1.2.6.4.3 Interactions médicamenteuses

- Contre-indiquée
 - IMAO sélectifs ou non : il faudra respecter un intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la mirtazapine et de 5 jours de la mirtazapine aux IMAO
- Déconseillées :
 - Alcool en raison d'effets sédatifs élevés
- A prendre en compte
 - Dépresseurs du SNC à cause de leurs effets sédatifs(19)

1.2.6.4.4 Précautions d'emploi et contre-indications

- Précautions d'emploi
 - Surveillance de l'hémogramme pendant les premiers mois du traitement : arrêt immédiat en cas d'agranulocytose
 - Epilepsie : augmenter éventuellement les doses d'anticonvulsivants
 - Réduction de moitié de la posologie chez le sujet âgé de plus de 65 ans

- Utilisation avec prudence chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal, en cas d'affections cardio-vasculaires, glaucome, constipations chroniques, hypertrophie prostatique
- Grossesse et allaitement
- Contre-indications
 - Hypersensibilité

1.2.6.5 *Tianeptine*

1.2.6.5.1 *Mécanismes d'actions*

La tianeptine agit en accélérant la recapture de la sérotonine au niveau du cortex de l'hippocampe en ayant une action sur les synapses excitatrices glutamatergiques.

Etant dépourvu d'action anticholinergique et de toxicité cardiovasculaire, la tianeptine bénéficie d'une bonne tolérance. Elle est donc bien adaptée au traitement des sujets vulnérables tel que les personnes âgées.

1.2.6.5.2 *Effets indésirables*

Ces principaux effets indésirables sont :

- Anorexie
- Gastralgies, douleurs abdominales, troubles digestifs divers
- insomnie
- Risque d'abus et de dépendance : c'est pour cela que sa prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours

1.2.6.5.3 *Interactions médicamenteuses*

- Contre-indiquée
 - IMAO non sélectifs : intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la tianeptine et de 24 heures de la tianeptine aux IMAO

1.2.6.5.4 *Précautions d'emploi et contre-indications*

- Précautions d'emploi
 - Surveillance des transaminases
 - Grossesse et allaitement

- Contre-indications
 - Hypersensibilité
 - IMAO non sélectifs
 - Enfants de moins de 15 ans

2 Traitements anxiolytiques dans les troubles dépressifs

Au cours d'un traitement antidépresseur, des anxiolytiques, en particulier des benzodiazépines sont régulièrement co-prescrits.

Cependant, les conséquences de cette association ne sont pas toujours évaluées tant au niveau de son efficacité, sa tolérance, de ses éventuels effets indésirables, du risque de dépendance et de son impact sur l'utilisation de l'antidépresseur.

2.1 Médicaments utilisés

Les benzodiazépines recouvrent la presque totalité des anxiolytiques prescrit, il faut y adjoindre des principes actifs « isolés » tels que le méprobamate, la buspirone, l'hydroxyzine ou encore Stresam®.

2.1.1 Les benzodiazépines

2.1.1.1 Quelques chiffres

En 2012, 7 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique, 22 % d'entre eux ont eu recours à 2 benzodiazépines simultanément.

La majorité des consommateurs sont des femmes (64,2 %) et 56 ans est l'âge médian des consommateurs de benzodiazépines.

Concernant les prescripteurs, près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines émanent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des généralistes (90 % d'entre eux).

Le temps d'utilisation annuel des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois contre une prescription limitée normalement à 12 semaines. Ce temps est plus élevé chez les plus de 65 ans.(21)

2.1.1.2 Mode d'action des benzodiazépines

Le récepteur des benzodiazépines est couplé au récepteur au GABA et à un canal au Cl⁻. La fixation d'une BZD active le GABA et la traversée par l'ion Cl⁻ de la membrane cellulaire. La potentialisation par les BZD du GABA entraîne trois effets : une action anticonvulsivante, myorelaxante et une modulation de la neurotransmission noradrenergique et sérotoninergique impliquée dans les systèmes d'hyper éveil, source d'anxiété.

La traversée de la barrière hémato-encéphalique est rapide et la durée d'action est conditionnée par deux paramètres : la demi-vie du produit et la lipophilie qui conditionne l'importance de la fixation sur le SNC.

L'action des BZD est proportionnelle à la dose administrée, allant de la simple anxiolyse à la sédation, puis à l'induction et au maintien du sommeil.

2.1.2 La Buspirone

La buspirone est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergique 5-HT_{1A}. Elle réduit l'anxiété en agissant à la fois sur les récepteurs post synaptique et présynaptiques.

Anxiolytique dont l'activité ne se manifeste qu'après 10 à 15 jours.

La buspirone est bien adaptée au traitement de l'anxiété chronique. En revanche, son activité dans l'anxiété sévère avec attaque de panique reste limitée.

2.1.3 Le Méprobamate

Action proche de celle des barbituriques, il interagit avec les récepteurs GABAergiques. Son index thérapeutique, moins favorable que celui des BZD, expose à un risque toxique non négligeable, notamment lors de son absorption avec des antidépresseurs tricyclique.

De plus, il induit rapidement une tolérance par un mécanisme d'ordre cinétique (phénomène d'auto-induction enzymatique) : le médicament est alors dégradé de plus en plus efficacement lors d'une administration prolongée, d'où la nécessité d'augmenter les doses.

La Buspirone et le Méprobamate étant très peu prescrits et non prescrits au sein de la pharmacie lors de l'étude, ils ne seront donc plus évoqués par la suite.

2.1.4 L'Hydroxyzine

C'est une pipérazine ayant une puissante action anti H1 centrale, ce qui explique son indication dans les manifestations mineures de l'anxiété.

Son administration peut exposer à des effets anticholinergiques et à une sédation.

2.1.5 Tranquillisant mineur : étifoxine (stresam®)

Le chlorhydrate d'étifoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines. C'est un anxiolytique qui exerce une action régulatrice neurovégétative.

L'activité anxiolytique de l'étifoxine s'exerce principalement par un double mécanisme d'action : direct et indirect sur le récepteur GABA_A visant à renforcer la transmission GABAergique.

2.1.6 Liste des médicaments

Tableau 9 Les médicaments anxiolytiques

DCI	Spécialités	Interactions	Effets indésirables principaux	Contre-indications
benzodiazépines				
Alprazolam	Xanax®	Alcool	Amnésie antérograde, trouble du comportement, dépendance psychique et physique, Confusion, baisse de la vigilance, somnolence...	Insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, ins. hépatique sévère...
Bromazépam	Lexomil®			
Clobazam	Urbanyl®			
Clorazépate	Tranxène®			
Clotiazépam	Véatran®			
Diazépam	Valium®			
Loflazépate	Victan®			
Lorazépam	Témesta®			
Nordazépam	Nordaz®			
Oxazépam	Sérésta®			
Prazépam	Lysanxia®			
Azaspirones				
Buspirone		Erythromycine, itraconazole : augmentation de la sédation	Vertiges, céphalées, nausées, nervosité, gastralgies...	Ins. hépatique et/ou rénale sévère
Carbamates				
Méprobamate	Equanil®	Alcool, AVK, contraceptif	Somnolence diurne en début de traitement	Ins. respiratoire ou hépatique sévère
Antihistaminiques				
Hydroxyzine	Atarax®	Alcool	Sédation, constipation, excitation transitoire ; éventuels effets anticholinergiques notamment chez le sujet âgé	Glaucome par fermeture d'angle, rétention urinaire liés à des troubles uréthro-prostatique
Tranquillisant mineur				
Etifoxine	Stresam®	Alcool	Somnolence transitoire	Etat de choc, ins. hépatique et/ou rénale sévère, myasthénie

2.2 Rapport bénéfice-risque de la prescription d'anxiolytiques dans la dépression

2.2.1 Recommandations ANSM (2015)

2.2.1.1 *Concernant les anxiolytiques benzodiazépiniques*

« La place des anxiolytiques est une place accessoire, non systématique et transitoire dans les traitements des épisodes dépressifs caractérisés. »

En effet, cette coprescription comporte un inconvénient principal : le risque de dépendance aux benzodiazépines qui n'est pas négligeable.

Cette association peut être indiquée pendant une période brève (pour éviter le risque de dépendance) en début de traitement lorsqu'il existe une insomnie et/ou une anxiété invalidante. Elle doit être interrompue dès que l'antidépresseur améliore significativement le tableau thymique et que l'anxiété et les insomnies se sont améliorées. Chez les patients naïfs de traitement anxiolytique et hypnotique, une durée de 1 à 3 semaines est dans la plupart des cas suffisante dans cette indication.(2)

2.2.1.2 *Concernant les antihistaminiques H1*

« Ils constituent une alternative aux benzodiazépines, pour traiter l'anxiété et l'insomnie, ou pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celles des benzodiazépines. Ils ont pour avantage de ne pas induire de dépendance. »(2)

Cependant cette association est à manipuler avec prudence, notamment avec les antidépresseurs ayant une action anticholinergique comme les tricycliques. En effet, c'est un antihistaminique d'action centrale qui n'est pas dénué d'activité anticholinergique, d'où l'augmentation du risque de constipation, de troubles de l'accommodation, de sécheresse buccale, et de rétention urinaire. Ce risque doit être particulièrement pris en compte chez les patients présentant un risque de glaucome par fermeture d'angle et chez les patients prostatiques pour le risque de rétention urinaire.(22)

2.2.2 Arguments contre l'association

2.2.2.1 Effets secondaires

Parmi les anxiolytiques prescrits, les benzodiazépines représentent la principale classe utilisée en France. La durée maximale de prescription de ces anxiolytiques est limitée à 12 semaines du fait de nombreux effets indésirables liés à la prise puis à l'arrêt de ces molécules.(21)

La sensibilité individuelle des patients et la dose ingérée sont en lien avec les effets indésirables liés à l'utilisation des benzodiazépines.

Ces effets indésirables sont principalement de type neuropsychiatrique :

- **Une amnésie antérograde** peut survenir aux doses thérapeutiques, cependant le risque accroit proportionnellement à la dose : elle fait oublier les événements qui suivent l'absorption du médicament, sans perturber les activités ne nécessitant pas de mémorisations nouvellement acquises.
- **Diminution des fonctions psychomotrices, somnolences.** Surtout si il y eu un dépassement posologique ou une association avec d'autres dépresseurs du SNC. Ils peuvent allonger le temps des réflexes auditifs et visuels, et ralentissent les réactions face à une situation imprévue.
- **Dépression respiratoire** qui nécessite une grande prudence chez les patients fragilisés.
- **Comportement paradoxaux** : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité et suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour autrui et pour soi-même tel qu'un comportement inhabituel pour le patient ou un comportement violent. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. (23)

Des précautions particulières doivent être prises chez les personnes âgées, en effet, un dysfonctionnement rénal ou hépatique peut accroître le risque de surdosage et d'effets indésirables par accumulation des benzodiazépines. De plus, en raison de leurs propriétés sédatives et/ou myorelaxantes, les benzodiazépines exposent à une diminution de la vigilance, une altération des réflexes et de la mémoire et à une augmentation des risques de chutes avec des conséquences souvent graves dans cette population en raison de leur fragilité osseuse.

Les benzodiazépines accroissent également le risque d'accidents de la route, et ce, d'une façon hautement significative. Environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France seraient imputables aux benzodiazépines. (21)

2.2.2.2 *Dépendance et tolérance*

En cas de traitement prolongé, l'administration de benzodiazépines peut entraîner une tolérance, caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. La tolérance peut entraîner un état de dépendance en conduisant à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance: la durée du traitement, la dose utilisée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine peut entraîner un phénomène de sevrage. Les symptômes du sevrage sont peu spécifiques :

- **Troubles psychiques** : anxiété, insomnies, irritabilité, nervosité ;
- **Troubles neurologiques** : convulsions, incoordination motrice, perte de l'équilibre, céphalées, vertiges ;
- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales ;
- **Troubles sensoriels** : hypersensibilité avec parfois photophobie, troubles kinesthésique.

Les manifestations de ce syndrome surviennent dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, en particulier pour les molécules à demi-vie courte, et surtout si elles sont données à doses élevées.

Il faut cependant distinguer le syndrome de sevrage du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement et une simple rechute anxieuse développée progressivement sur deux à quatre semaines.(21)

2.2.2.3 *Interaction médicamenteuse avec les antidépresseur à tropisme sérotoninergique*

Les benzodiazépines agissent sur les récepteurs du système GABAergiques couplés à leurs récepteurs pour former un complexe macromoléculaire. Ces molécules agissent aussi sur différents systèmes monoaminergiques dont principalement les systèmes sérotoninergique : les benzodiazépines diminueraient la vitesse de renouvellement de la sérotonine et sa libération et elles réduiraient l'activité électrique des neurones sérotoninergiques. De ce fait, ces différentes actions entraineraient une diminution de la transmission sérotoninergique.(24)

Cette diminution de la transmission sérotoninergique pourrait entraîner des problèmes d'interaction d'ordre pharmacodynamique, en présence d'antidépresseurs prosérotoninergique comme les « inhibiteurs spécifique de la recapture de la sérotonine » (ISRS).

Certains résultats et données cliniques montrent significativement qu'en présence de BZD, la réponse clinique de l'ISRS est moins bonne ou retardée.

Il a aussi été montré que chez l'animal, un anxiolytique non benzodiazépinique comme l'hydroxyzine, n'antagonisait pas l'effet, ni des antidépresseurs imipraminiques et surtout ni des ISRS.(25)

Dans la persistance de la prescription d'un anxiolytique et d'un antidépresseur, une molécule anxiolytique non benzodiazépinique, comme l'hydroxyzine ou encore un tranquillisant mineur comme le stesam® par exemple, présente un avantage certain, lors d'une coprescription avec les antidépresseurs, notamment à tropisme sérotoninergique.

2.2.3 Arguments pour l'association

2.2.3.1 *Indication des anxiolytiques dans la dépression*

La différenciation entre la dépression et l'état anxieux peut paraître difficile en pratique clinique. Malgré les nombreuses études réalisées sur le sujet, la relation entre dépression et anxiété reste parfois confuse et discutée.

L'anxiété peut être définie comme un des symptômes de la dépression ou, elle peut être vue comme une entité séparée et distincte de la dépression, mais qui peut s'en associer dans un syndrome anxio-dépressif.

Ce syndrome nécessitant, en fonction de la sévérité des symptômes, un traitement spécifique pour chaque entité : un traitement antidépresseur pour les troubles de l'humeur et un traitement anxiolytique pour l'anxiété, voire l'insomnie, sachant que le spectre d'activité de chacune de ces classes thérapeutiques est différent.(25)

La prescription d'un anxiolytique est donc justifiée, pour peu qu'elle soit bien conduite, lorsqu'elle est nécessaire en présence de symptomatologie anxieuse.

Afin de soulager le patient en attendant les effets de l'antidépresseur la prescription d'un traitement sédatif associé est assez courante, dans un but à la fois anxiolytique et hypnotique et dans la prévention de la levée de l'inhibition. Souvent, le traitement prescrit est une benzodiazépine. (24)

Cependant, les benzodiazépines seraient responsables au contraire d'une augmentation du risque suicidaire en entraînant des comportements paradoxaux d'agressivité, des levées de l'inhibition ou une tendance à diminuer la capacité à distinguer un comportement.(13)

2.2.3.2 *Amélioration de l'observance au traitement antidépresseur*

Un traitement antidépresseur doit être poursuivi de manière continue et prolongée pour être entièrement efficace : une bonne observance au traitement antidépresseur est une garantie de l'efficacité de ces traitements de longue durée. Cependant, différents facteurs peuvent affecter cette adhésion dont le délai d'action et les éventuels effets secondaires qui peuvent entraîner une réduction voire un arrêt du traitement par le patient.(26)

La prise d'anxiolytiques en même temps que le traitement antidépresseur pourrait s'accompagner d'une observance supérieure par rapport aux patients n'ayant pas recours à ces molécules.(27) En effet, compte tenu de l'efficacité immédiate des anxiolytiques sur les symptômes anxieux et les troubles du sommeil associés à la dépression ou induit par certains traitements antidépresseurs, la prise concomitante d'anxiolytiques pourrait s'accompagner d'une meilleure acceptabilité du délai d'efficacité du traitement antidépresseur. (15) (28)

ETUDE

1 Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

- Description des caractéristiques de la population utilisatrice d'antidépresseurs.
- Description des modalités d'utilisation des antidépresseurs : médecin initiateur du traitement, classes d'antidépresseurs prescrites, durée du traitement et l'observance des patients.
- Description des modalités d'utilisation des anxiolytiques co-prescrits : quels anxiolytiques, comparaison des caractéristiques de la population, qualité de l'observance au traitement avec et sans anxiolytique associé.

2 Méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Etude de cohorte rétrospective à partir des données présentes dans l'historique des patients au sein de la pharmacie à l'aide du logiciel *alliance*

L'historique des patients est limité à 3 ans : Il a permis de suivre le traitement jusqu'au mois de juin 2012.

2.2 Population de l'étude

Cette étude a inclus des sujets adultes ayant reçu au moins un traitement antidépresseur entre le 30 juin 2014 et le 1^{er} juillet 2015 pour une durée minimale de 6 mois au sein d'une pharmacie de Saône et Loire : La pharmacie place de l'Eglise à DIGOIN. La date de délivrance la plus récente retrouvée entre le 30 juin 2014 et le 1^{er} juillet 2015 étant nommée « date de référence »

2.3 Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- être âgé de plus de 18 ans au 30 juin 2014

- avoir bénéficié d'au moins une délivrance d'antidépresseur entre le 30 juin 2014 et le 1^{er} juillet 2015
- avoir au moins une délivrance médicamenteuse par mois et au moins deux délivrances consécutives de traitement antidépresseur pour inclure un patient régulier de la pharmacie.
- avoir reçu au moins une délivrance médicamenteuse plus de six mois avant la date de référence, afin de bénéficier de six mois complets d'historique et afin de pouvoir observer l'utilisation des antidépresseurs sur la durée de traitement minimale recommandée de 6 mois.

2.4 Définition des critères de l'étude

2.4.1 Définition de l'utilisation des antidépresseurs

Les familles de médicaments et les molécules considérées étaient les suivantes :

ISRS : Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram ;

Imipraminiques : Amytriptiline, Amoxapine, Clomipramine, Dosuleptine, Doxepine, Imipramine, Maproptiline, Trimipramine

IRSNA : Duloxétine, Milnacipran, Venlafaxine

IMAO : Moclobemide et Iproniazide

Autres antidépresseurs : Agomélatine, Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine.

2.4.2 Observance du patient au traitement antidépresseur à six mois

Les données disponibles dans cette étude ne permettant pas d'étudier tous les paramètres de l'observance tels que, par exemple, le respect des posologies. L'adhésion aux traitements antidépresseurs à six mois a été évaluée *via* le *Medication Possession Ratio* (MPR). Le MPR correspond à une proportion du nombre de jours effectivement approvisionnés en médicament sur le nombre total de jours étudiés, qui devraient être approvisionnés en totalité. Il est défini par la formule suivante :

$$MPR = \frac{\text{Nombre de jours approvisionnés durant la période étudiée}}{\text{Nombre de jours de la période étudiée}}$$

Le nombre de jours approvisionnés en médicaments est déterminé en multipliant le nombre de dates de délivrance retrouvées sur la période étudiée par le nombre d'unités dispensées à chaque délivrance.

Le MPR a été dichotomisé autour du seuil de 0.80. Ainsi, un sujet ayant un MPR à six mois supérieur ou égal à 0.80 était considéré comme ayant une bonne observance au traitement antidépresseur.(29)

2.4.3 Durée du traitement antidépresseur.

La durée du traitement antidépresseur correspondait au nombre de jours entre la date de référence et la date de l'introduction de l'antidépresseur.

La durée du traitement antidépresseur a été divisée en trois parties : depuis moins de un an ; entre 1 et 2 ans et supérieure à 2 ans.

2.4.4 Utilisation concomitante d'un anxiolytique

L'utilisation d'anxiolytique a été déterminée de manière dichotomique pour chaque patient par la présence d'au moins une délivrance d'anxiolytique au cours du traitement antidépresseur ou non.

Les familles et les molécules d'anxiolytiques recherchées dans l'étude étaient les suivantes :

Benzodiazépines : Alprazolam, Bromazépam, Clobazam, Clorazépate, Clotiazépam, Diazépam, Loflazépate, Lorazépam, Nordazépam, Oxazépam et Prazépam.

Azaspirones : Buspirone.

Carbamates : Méprobamate.

Antihistaminiques : Hydroxyzine

Tranquillisants mineurs : Etifoxine.

2.4.5 Co-variables

Les autres variables disponibles ont été considérées de la manière suivante :

- L'âge, calculé par rapport à la date de référence, a été considéré de manière continue et catégorisé en quatre classes :]18 ;40],]40 ;60],]60 ;80], et supérieur à 80 ans.
- La spécialité du médecin prescripteur initiateur a été classée dans l'une des catégories suivante : médecin généraliste, psychiatre ou praticien hospitalier.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel *Excel*[®] et *Statistica*[®]

3 Résultats

Les résultats sont présentés en ANNEXE 2

3.1 Description de la population incluse

Entre le 30 juin 2014 et le 1^{er} juillet 2015, 140 sujets avec au moins 6 mois de traitement d'antidépresseurs ont été inclus.

La population incluse était âgée en moyenne de 64,5 ans, le plus jeune ayant 23 ans et le plus âgé 96 ans.

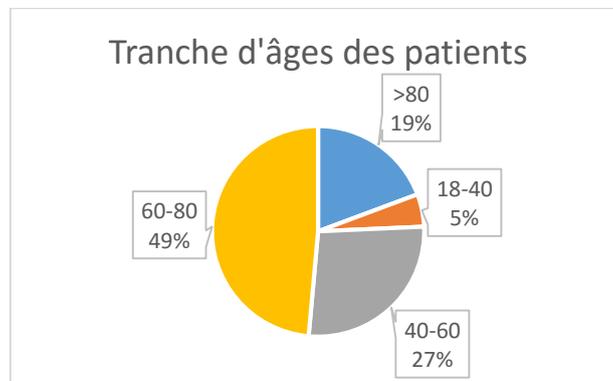


Figure 1 Tranche d'âges des patients

La tranche d'âge majoritaire était les]60-80] ans

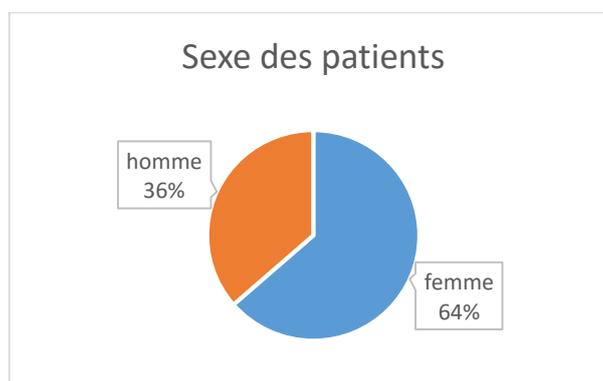


Figure 2 Sexe des patients

Population constituée de 64 % de femmes.

3.2 Modalités d'utilisation des antidépresseurs

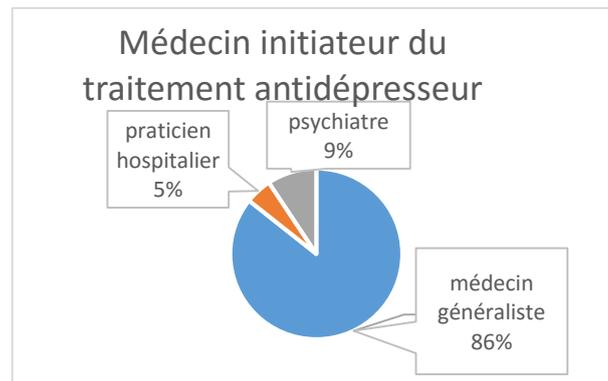


Figure 3 Médecin initiateur du traitement antidépresseur

Le premier épisode de traitement antidépresseur avait été initié par un médecin généraliste pour 86 % des sujets, par un psychiatre exerçant en libéral pour 9%, par un praticien hospitalier pour 5% des patients.

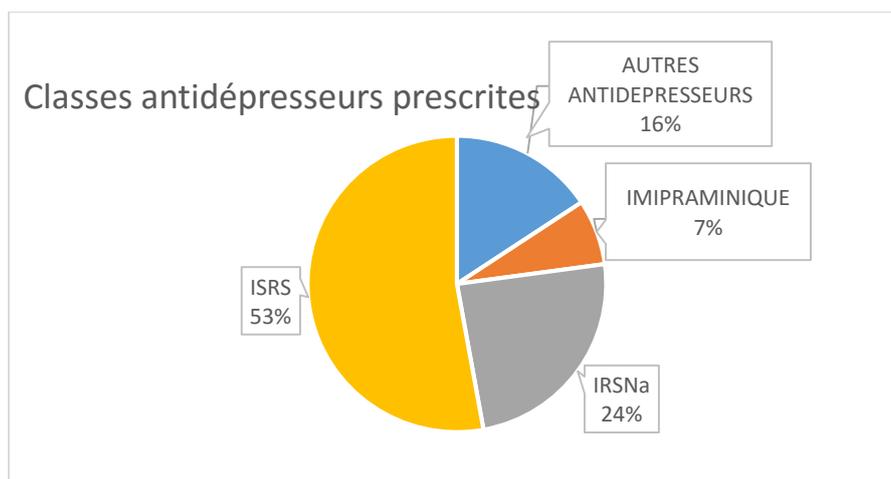


Figure 4 Classes antidépresseur prescrites

Les antidépresseurs les plus prescrits sont les ISRS avec 53 % des prescriptions suivi des IRSNA (24%), des antidépresseurs classés autres avec 16 % des prescriptions et enfin les imipraminiques avec 7% des prescriptions.

A noter que les IMAO n'ont pas été prescrits chez notre population de patients.

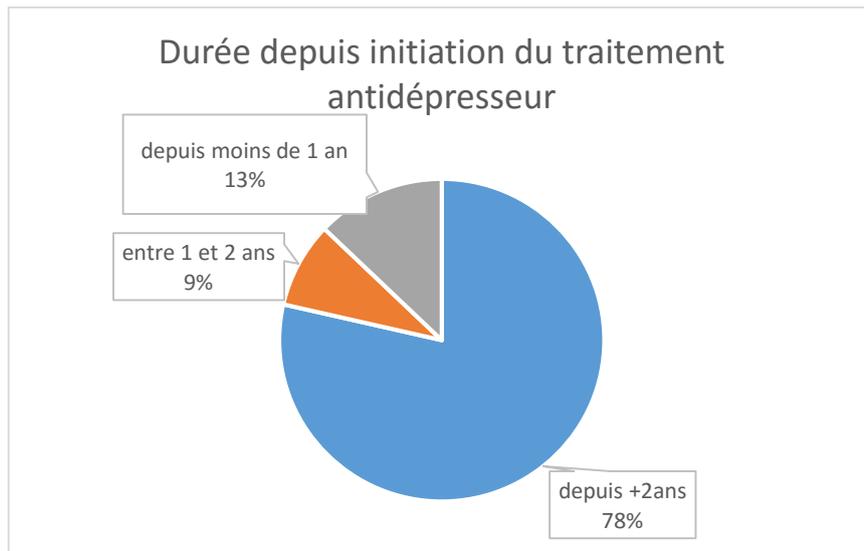


Figure 5 Durée depuis initiation du traitement antidépresseur

Pour 78 % des sujets la durée du traitement était supérieure à 2 ans, 9% entre 1 et 2 ans et 13% ont commencé leur traitement antidépresseur depuis moins de un an.

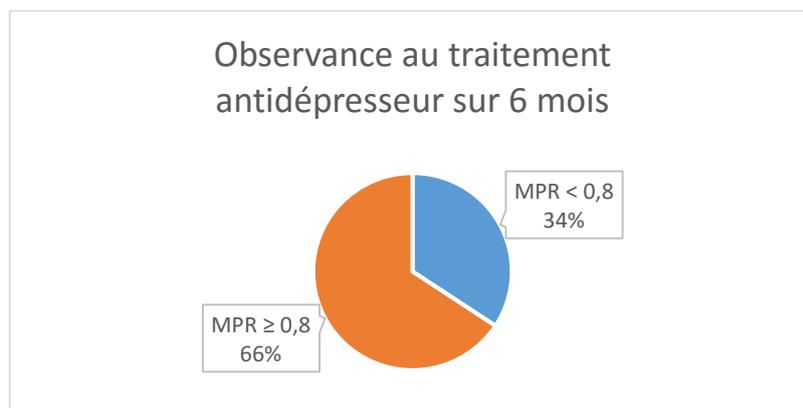


Figure 6 Observance au traitement antidépresseur sur 6 mois

Sur les 140 sujets inclus dans l'étude, 66% d'entre eux montrent une bonne adhésion au traitement antidépresseur (MPR \geq 0,80) sur une période de six mois de traitement.

3.3 Modalités d'utilisation des anxiolytiques

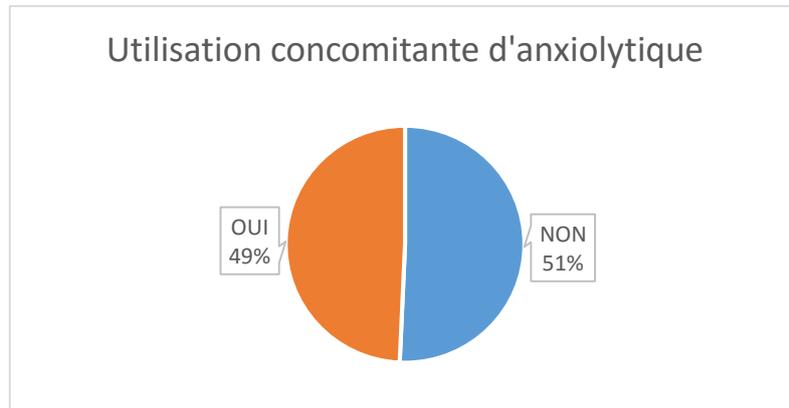


Figure 7 Utilisation concomitante d'anxiolytique

Sur les 140 sujets inclus, environ la moitié (49%) ont reçu au moins une délivrance d'anxiolytique au cours du traitement antidépresseur.

A noter que pour tous les anxiolytiques prescrits, leur initiation débutait avant ou en même temps que celle des antidépresseurs et était poursuivie pendant toute la durée de l'antidépresseur.

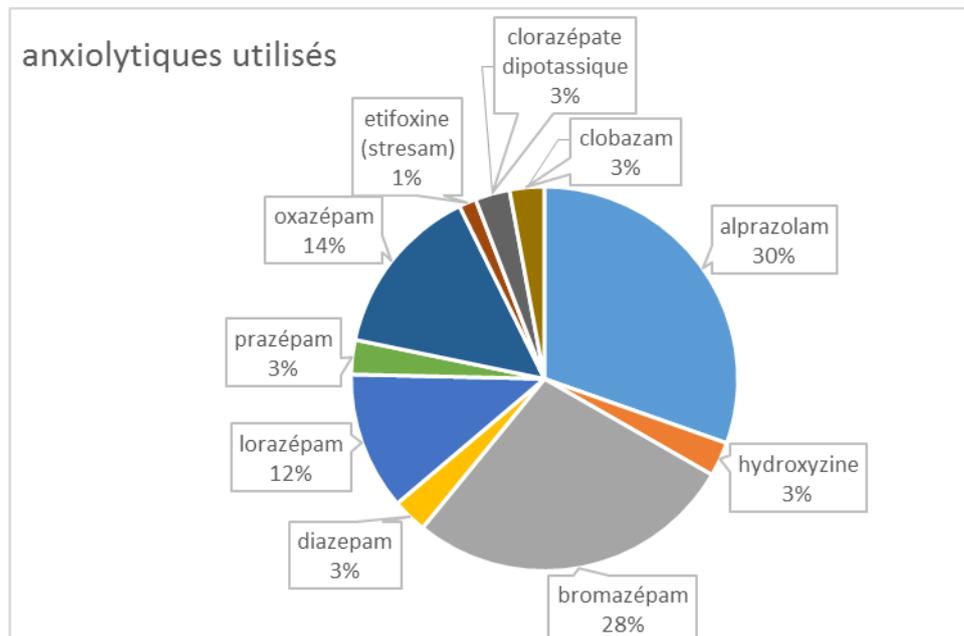


Figure 8 Anxiolytiques utilisés

Parmi les anxiolytiques les plus prescrits on retrouve l'alprazolam avec 30 % des prescriptions, le bromazépam (28%) et l'oxazépam (14%).

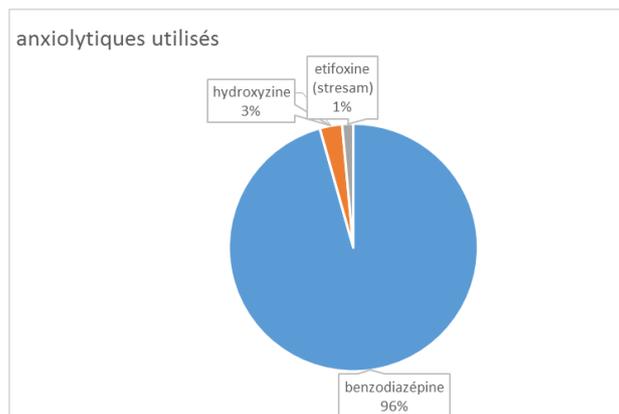


Figure 9 Classes anxiolytiques prescrites

Pour 96 % des anxiolytiques prescrits, il s'agissait d'une benzodiazépine.

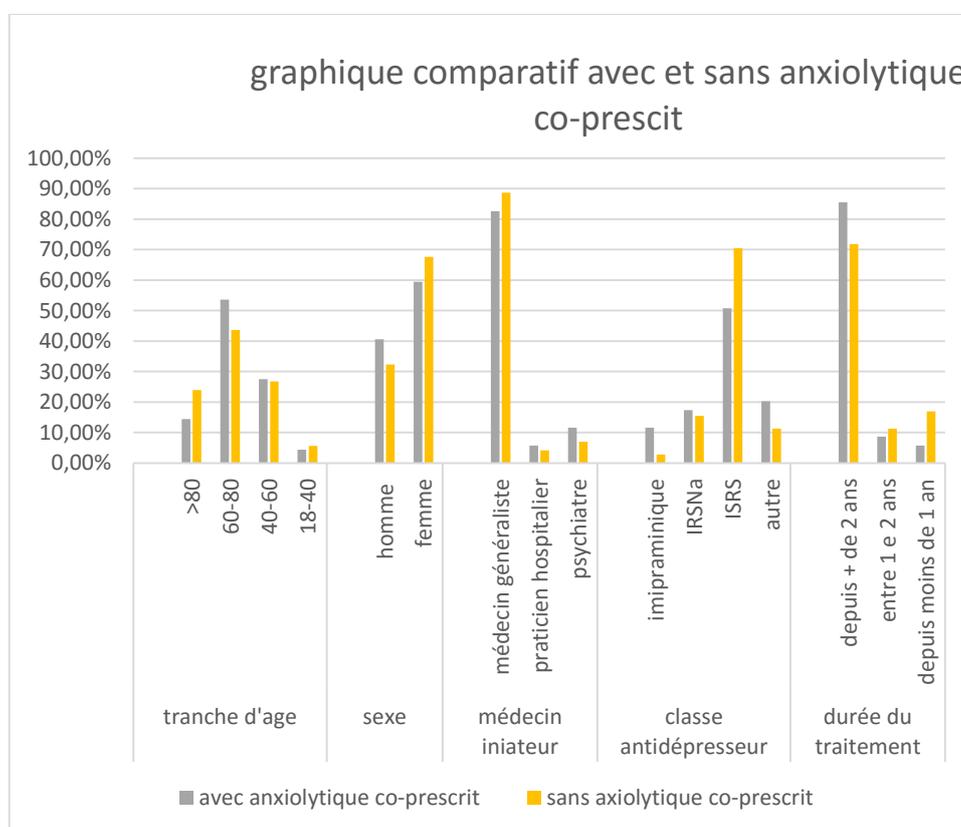


Figure 10 Comparaison caractéristiques avec ou sans utilisation concomitante d'anxiolytique

Dans la figure 10 sont comparées les caractéristiques des sujets utilisateurs, ou non, d'un anxiolytique au cours du traitement antidépresseur. Par rapport au groupe des non utilisateurs, le groupe des utilisateurs d'anxiolytique était composé de sujets globalement plus âgés (moyenne d'âge 63,8 ans pour les non utilisateurs et 64,9 ans pour les utilisateurs) avec une large majorité de 60-80 ans, un sexe ratio de 0.68 contre un sexe ratio de 0.48 chez les non utilisateurs d'anxiolytique. Les antidépresseurs avaient, chez les sujets utilisateurs

d'anxiolytique et comparativement aux non utilisateurs d'anxiolytique, plus fréquemment été initiés par un praticien hospitalier ou par un psychiatre libéral. Les ISRS sont la classe d'antidépresseur la plus prescrite, cependant, ils sont plus largement prescrits chez les non utilisateurs d'anxiolytique. Les utilisateurs d'anxiolytique ont majoritairement initié leur traitement antidépresseur depuis plus de 2 ans.

Tableau 10 Observance du traitement en fonction de l'association à un anxiolytique

Observance au traitement	Anxiolytique associé	Pas d'anxiolytique associé
Bonne (MPR \geq 0.8)	35	57
Mauvaise (MPR $<$ 0.8)	36	12

Test du χ^2 Pearson 17.2358 ; p=0.000033

D'après le test statistique du χ^2 , p<0.05, l'observance au traitement diffère avec l'association ou non à un anxiolytique :

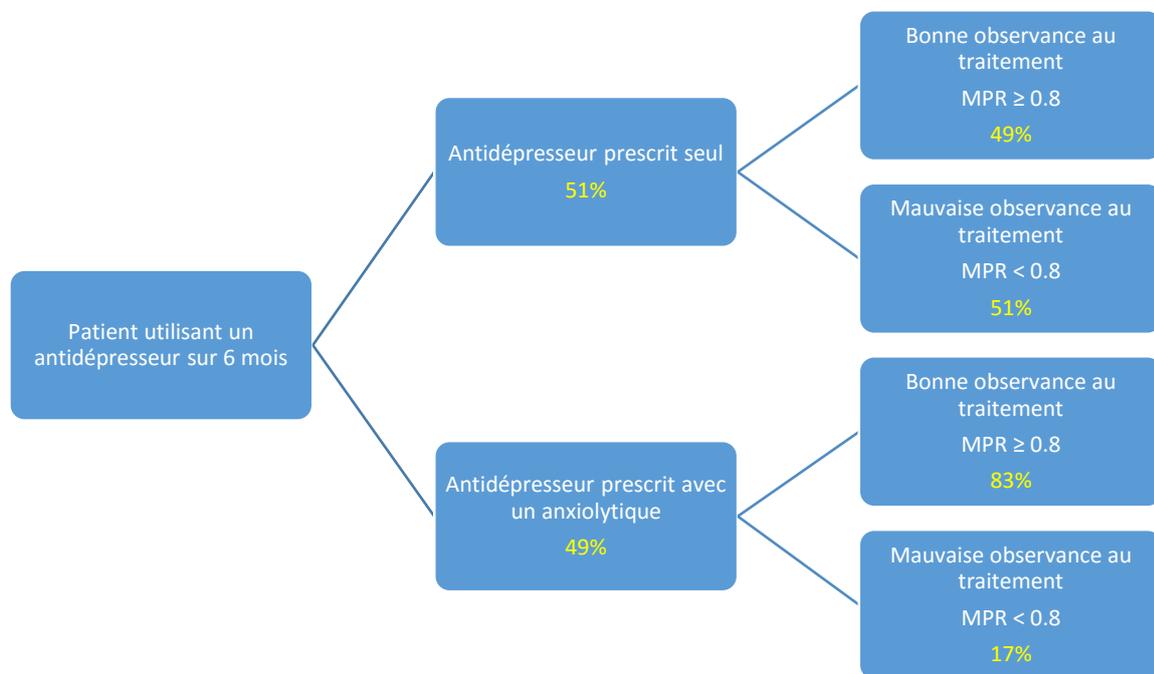


Figure 11 Observance du traitement en fonction de l'association aux anxiolytiques

On remarque que lorsqu'un anxiolytique est prescrit avec un antidépresseur l'observance de la part du patient au traitement antidépresseur est plutôt bonne : 83 % des patients ont un MPR \geq 0.8.

En revanche, quand il n'y a pas d'anxiolytique prescrit avec l'antidépresseur seulement 49 % des patients ont un MPR \geq 0.8, ce qui signifie bonne observance au traitement antidépresseur.

4 Discussion des résultats de l'étude

Les objectifs de l'étude réalisée étaient de faire un état des lieux, au sein de la population, de l'utilisation des antidépresseurs et d'évaluer leur association aux anxiolytiques notamment l'observance aux traitements antidépresseurs sur six mois associés à l'utilisation concomitante d'anxiolytiques.

4.1 Population incluse

Notre étude a inclus 140 patients âgés de 23 à 96 ans.

La proportion d'hommes et de femmes se rapproche de la moyenne nationale. Ainsi, plus de femmes utilisent les antidépresseurs : 64% pour notre étude et environ 60% selon l'INPES, en France, en 2010.

Cependant, contrairement au niveau national, la moyenne d'âge des utilisateurs d'antidépresseurs est plus élevée. En effet, selon l'INPES la majorité des personnes touchées par un EDM en France a moins de 60 ans alors que dans notre étude la tranche d'âge majoritaire se situe entre 60 et 80 ans. Cela peut être dû à la forte proportion de personnes âgées au sein de la ville concernée par notre étude, ce qui peut constituer un biais dans notre analyse.(4)

4.2 Modalité d'utilisation des antidépresseurs

La grande majorité des traitements a été initiée par un médecin généraliste. En effet, pour l'accès aux soins, dans la plupart des cas, c'est auprès du médecin généraliste que les patients s'orientent. (2)

Concernant les classes d'antidépresseurs, ce sont les ISRS et IRSNA ainsi que les antidépresseurs classés comme « autres » qui sont les plus utilisés. Effectivement, ils sont plus faciles à utiliser et plus récents que les imipraminiques, antidépresseurs historiques de référence, mais en raison de leurs effets indésirables plus difficiles à prescrire surtout chez les personnes âgées qui sont ici notre population majoritaire.

Les IMAO ne sont pas du tout prescrits dans notre étude, en effet, nous avons vu qu'ils étaient surtout prescrits en seconde ligne car ils possèdent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Pour la majorité des patients inclus, la durée de leur traitement était supérieure à 2 ans, ce qui est plus élevée que la durée généralement observée qui se situe entre 6 mois et 1 an. Cette durée élevée peut être due à la prévention des récives ou à des patients ayant déjà présenté un EDM. De plus, un syndrome de sevrage peut être observé à l'arrêt du traitement,

c'est pour cela que cet arrêt doit être introduit par une diminution des posologies par paliers. De peur de ce syndrome, l'arrêt par le prescripteur et les patients est peut-être moins envisagé. Cependant il faut noter que le syndrome de sevrage ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

Sur la période de notre étude, seulement 66% des patients montraient une bonne observance au traitement. Nous sommes proche du niveau national où il a été montré qu'environ 40% des patients prenaient leur traitement de façon irrégulière, voire arrêtaient leur traitement de leur propre initiative.

Cependant, une des premières causes d'«inefficacité » d'un traitement antidépresseur est sa mauvaise observance.(15)

Cette mauvaise observance peut être causée par l'état dépressif, en particulier les cognitions dépressives négatives qui empêchent les patients de croire en l'effet thérapeutique des antidépresseurs, notamment lorsque les troubles paraissent liés à des événements de vie. De plus le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur, qui est de l'ordre de 10 à 20 jours, est un facteur limitant supplémentaire de l'observance, car le patient ne peut pas constater d'emblée les effets positifs du traitement.(26)

4.3 Utilisation des anxiolytiques

Parmi les sujets inclus, la moitié a utilisé un anxiolytique durant leur traitement antidépresseur, selon l'étude de Sanyal et al. 49% des sujets traité par antidépresseurs ont utilisé un anxiolytique et 43% selon l'étude de Bulloch et al. . Nos résultats sont donc très proches de ceux retrouvés dans la littérature.(30) (26)

Avec une large majorité, ce sont les benzodiazépines qui font partie des anxiolytiques les plus prescrits avec en particulier l'alprazolam, le bromazépam et l'oxazépam, ceci se rapproche aussi des autres études réalisées sur le sujet.(31)

L'hydroxyzine et l'étifoxine (stresam®) n'ont pratiquement pas été prescrits et ce malgré leurs avantages. Effectivement, ils ne présentent pas d'interactions avec les ISRS et n'induisent pas de dépendance contrairement aux BZD.

Malgré les risques liés à l'exposition des BZD en particulier chez les personnes âgées, nous remarquons que la moyenne d'âge est plus élevée chez les personnes utilisant ces anxiolytiques avec une large majorité de patients ayant entre et 60 et 80 ans. Ces résultats ne semblent pas cohérents sachant que c'est avec les personnes âgées que le risque lié à l'utilisation de BZD est plus élevé, car ce sont des patients le plus souvent polymédicamentés et chez qui le risque de chute est augmenté avec des retentissements plus grave que chez le sujet jeune.(32)

D'après notre étude, l'association aux anxiolytiques est plus fréquemment présente chez les femmes, nous retrouvons aussi dans la littérature que l'utilisation des anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines, est plus fréquente dans cette population.(21)

Concernant l'utilisation des anxiolytiques, notre étude signifie aussi que leur utilisation était associée à une meilleure observance du traitement antidépresseur. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette meilleure observance :

- L'utilisation des anxiolytiques permet de réduire plus rapidement les symptômes anxieux associés à la dépression qu'avec un antidépresseur seul
- La dépendance aux anxiolytiques tels que les benzodiazépines incite le patient à prendre son traitement associé ; c'est un marqueur de la capacité du patient à se conformer à un traitement sur une longue durée. Par ailleurs, cette dépendance incitera le patient à consulter régulièrement son médecin et à venir chercher son traitement à la pharmacie tous les mois, ce qui accroît les chances d'avoir une bonne observance au traitement.
- L'utilisation concomitante d'anxiolytique pourrait permettre d'éviter les effets indésirables causés par certains antidépresseurs, notamment ceux des ISRS par antagonisme sérotoninergique. Cependant, cet antagonisme peut aussi diminuer les effets thérapeutiques de l'antidépresseur.

Cette association reste cependant risquée, les anxiolytiques étudiés ici sont presque tous des BZD. Nous avons vu les risques liés à l'utilisation de ces médicaments au long cours, surtout dans la population étudiée, majoritairement âgée.

D'autres méthodes peuvent être mises en place pour augmenter l'observance du traitement sans passer par l'utilisation d'anxiolytiques, c'est le cas de l'alliance thérapeutique.

L'alliance thérapeutique repose avant tout sur la qualité de la relation entre le professionnel de santé et le patient et l'information et l'éducation du patient à propos de différents points : effets bénéfiques attendus du traitement, effets indésirables éventuels, délai d'apparitions de ces différents types d'effets, modalités de prise du traitement, utilité de l'observance, nécessité de poursuivre le traitement même après amélioration clinique, modalités d'évolution au long cours et durée envisagée du traitement, possibilités de contact en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles, nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.(33)

Ces éléments, qui s'intègrent dans le cadre de l'alliance thérapeutique, sont une des clés de l'observance thérapeutique et d'une bonne efficacité thérapeutique en participant à la responsabilisation des patients face à leur pathologie.

Par des groupes de travail, un professionnel de santé tel que le pharmacien peut lui exposer les éléments vu précédemment et peut aussi exposer aux patients des conseils hygiéno-diététiques pour limiter les effets indésirables liés au traitement et pour améliorer son humeur : par exemple, la pratique d'une activité physique, la pratique de la relaxation, etc...(2)
(34)

5 Limites et biais de l'étude

Notre étude ne nous permettait pas de connaître l'indication du traitement antidépresseur prescrit ; cette étude n'a donc pas permis d'étudier l'utilisation appropriée de l'antidépresseur dans la prise en charge de l'EDM uniquement. Des sujets traités pour d'autres indications (douleurs par exemple) avec d'autres règles de prescriptions ont pu être inclus. Notons cependant que pour être efficace l'utilisation de l'antidépresseur doit être continue et prolongée, quelle que soit l'indication thérapeutique.

La ville concernée par notre étude comptant peu de médecins : 5,5 pour 10 000 habitants, très inférieure à la moyenne régionale : 8 pour 10 000 , les prescriptions se sont répétées.(35) Cela pouvant avoir un impact sur les modalités de l'utilisation de l'antidépresseur et sur son association ou non aux anxiolytiques.

Comme nous le précisons dans la discussion, la population de la ville d'étude est une population assez âgée : 30% de la population à plus de 65 ans.(36) Ceci a pu avoir un impact sur les moyennes et la tranche d'âge observée pour l'utilisation des antidépresseurs et des anxiolytiques.

La mesure de l'observance a été réalisée approximativement grâce au calcul du MPR. La formule choisie pour le calcul se fondait sur la date de délivrance de l'antidépresseur, cependant la principale limite vient du fait que ceci ne correspond pas obligatoirement à la consommation du médicament. En effet, cette formule ne tient pas compte d'un éventuel stockage du médicament au domicile, ce qui surestimerait l'observance.

De plus, notre étude a permis de suivre uniquement les médicaments délivrés dans la pharmacie de l'étude. Nous avons pris le soin de ne sélectionner que les patients habituels de la pharmacie, mais une délivrance a tout de même pu être réalisée ailleurs. Une sous-estimation de l'observance pourrait donc être observée.

L'association entre l'observance au traitement antidépresseur et l'utilisation d'anxiolytique a été évaluée seulement avec quelques variables : l'âge, le sexe, la spécialité du médecin initiateur de la prescription. D'autres facteurs pouvant influencer la coprescription et l'observance n'ont pas été pris en compte dans cette étude comme la polymédication, les comorbidités, le mode de vie et l'environnement social.

Thèse soutenue par M^{lle} MONTILLOT Isaline

CONCLUSION

Pathologie psychiatrique la plus fréquente, la dépression constitue un réel problème de santé publique au niveau social et économique du fait de sa forte prévalence et du risque suicidaire auquel elle expose le patient.

La prise en charge de cette pathologie a donc un réel enjeu. Cette prise en charge passe souvent par des médicaments psychotropes : les antidépresseurs.

Différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs existent et restent très hétérogènes tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets secondaires. La tolérance du traitement doit toujours être évaluée pour un patient afin que le traitement présente le moindre risque et soit le mieux supporté; le patient et l'entourage devront être informés à propos des effets bénéfiques et indésirables du traitement. La bonne prise en charge de cette maladie passe par une bonne observance de la part du patient.

L'étude réalisée au sein d'une officine a permis de montrer que l'observance au traitement, approchée *via* le MPR, était meilleure avec un anxiolytique que lorsque l'antidépresseur était prescrit seul. Cette observation peut être expliquée par une amélioration plus rapide des symptômes anxieux associés à la dépression.

Réalisée sur une population réduite et approximative, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'une coprescription d'anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines.

En effet, de nombreux effets indésirables sont engendrés par ces médicaments : amnésie antérograde, altération des fonctions psychomotrices avec un risque de chutes surtout chez les personnes âgées. Il existe aussi un risque de tolérance et de dépendance; il convient aussi de respecter les règles de prescription de ces médicaments, c'est-à-dire une durée de prescription courte et un arrêt par paliers.

Remarque: la prescription de benzodiazépines peut générer une interaction avec les antidépresseurs à tropisme sérotoninergique par antagonisme de la sérotonine et donc un antagonisme des effets thérapeutiques.

Dans la persistance de la prescription d'un anxiolytique et d'un antidépresseur, il est montré qu'une molécule anxiolytique non benzodiazépinique, comme l'hydroxyzine ou encore un tranquillisant mineur (comme stesam[®] par exemple) présente un avantage certain : Pas de

tolérance et de dépendance, moins d'effets indésirables et pas d'interaction avec les antidépresseurs à tropisme sérotoninergique.

Enfin, outre l'emploi des anxiolytiques, une meilleure compréhension par le patient du traitement et de la maladie permettrait une amélioration de l'observance. Les professionnels de santé tel que le pharmacien d'officine ont donc un rôle important, du fait de leurs compétences concernant notamment la connaissance du médicament. Ils pourront au mieux appréhender les difficultés susceptibles de se poser avec le traitement et ainsi contribuer à atténuer les fréquentes réticences au traitement et également contribuer à améliorer l'observance thérapeutique.

Le Directeur de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de soutenance

Dijon, le 04/02/2016

Le Vice-Doyen

Y.ARTUR ★



BIBLIOGRAPHIE

1. Association Nationale Des Enseignants De Pharmacie Clinique, François Gimenez. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 2011. 1344 pages.
2. ANSM. BON USAGE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE. 2006 octobre;20.
3. DRESS. Etudes et Résultats Episodes dépressifs: des situations multiples. n°661 ed. 2008 Oct;
4. INPES. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. Santé Homme. 2012 Sep;(421).
5. Odou P, Robert H, Decaudin B. Traitement de la dépression.. 2011 Jul 6
6. Loo H, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F, Krebs M-O, Lévy-Attar D, et al. Antidépresseurs : Historique - Classifications Propriétés pharmacologiques Effets thérapeutiques et indications.
7. Ferreri M, Bottéro A, Alby J-M. Sémiologie des états dépressifs de l'adulte.
8. Chauvard. 2ème conférence de consensus en psychiatrie. 1997.
9. Corcos M. la dépression de l'adolescent. 1998.
10. Frémont P. Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2004 Sep 1;2(1):19-27.
11. Levy-Attar D. Références actuelles dans les traitements chrono biologiques de la dépression. In: 6th FUAG symposium Flammarion, Paris. 1996.
12. Manzano J, Righetti-Veltema M, Conne Perreard E. Le syndrome de dépression du pré-partum. Résultat d'une recherche sur les signes précurseurs de la dépression du post-partum. Psychiatr Enfant. 1997;40(2):533-52.
13. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. Eur Psychiatry. 2013 Jan;28(1):7-20.
14. Determinants of Coprescription of Anxiolytics With Antidepressants in General Practice - ProQuest
15. ANSM. Mise au point: Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. 2005.
16. Caulin C. Vidal Recos: recommandations et pratique. 2013;

17. Loo H, Chauchot F, Galinowski A. Antidépresseurs : Historique - Classifications Propriétés pharmacologiques Effets thérapeutiques et indications. 1995
18. CNHIM. base de donnée thériaque [Internet]. thériaque banque de données sur les médicaments. 2015
19. ANSM. thésaurus des interactions médicamenteuses. 2015.
20. ANSM. résumé des caractéristiques produits (RCP). 2015.
21. ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2013 décembre.
22. Viéban F, Clément J-P. Traitement de l'anxiété chez le sujet âgé. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2005 Dec;5(30):16–27.
23. Résumé – caractéristiques du produit des 22 benzodiazépines (AMM).
24. Pr MARTIN. coprescription, antidépresseurs et anxiolytiques: conséquences pratiques de la meilleure connaissance des mécanismes d'action putatifs des anxiolytiques. Psychiatrie(19). 2002 Jan;(1-2).
25. Martin P. L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui: bilan et prospective: Coadministration benzodiazepine and antidepressant drugs: the state of art. L'Encéphale. 2006 Oct;32(5, Part 1):753–66.
26. Bulloch AGM, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2010 Jan;45(1):47–56.
27. Wu C-H, Farley JF, Gaynes BN. Evaluating the Association of Initial Benzodiazepine Use and Antidepressant Adherence among Adults with Anxiety Disorders. J Exp Clin Med. 2012 Dec;4(6):338–44.
28. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant–benzodiazepine combination therapy clinically more useful?: A meta-analytic study. J Affect Disord. 2001 Jul;65(2):173–7.
29. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Aug 1;15(8):565–74.
30. Sanyal C, Asbridge M, Kisely S, Sketris I, Andreou P. The utilization of antidepressants and benzodiazepines among people with major depression in Canada. Can J Psychiatry. 2011 Nov 1;56(11):667–76.
31. Furukawa TA, Streiner D, Young LT, Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2001

32. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Aug 28;60(7):523–9.
33. Faber M, Vogel M, Rostaing J, Bernier A, Beauchamp I de. Amélioration de l'observance médicamenteuse des patients psychotiques chroniques ambulatoires. *J Pharm Clin*. 1998 May 25;17(1):40–3.
34. Hérique A, Kahn J-P. Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. *L'Encéphale*. 2009 Feb;35(1):73–9.
35. ARS. Liste des médecins agréés en Saône et Loire. 2015.
36. INSEE. Recensement permanent. 2015.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Tranche d'âges des patients.....	44
Figure 2 Sexe des patients.....	44
Figure 3 Médecin initiateur du traitement antidépresseur	45
Figure 4 Classes antidépresseur prescrites	45
Figure 5 Durée depuis initiation du traitement antidépresseur	46
Figure 6 Observance au traitement antidépresseur sur 6 mois	46
Figure 7 Utilisation concomitante d'anxiolytique	47
Figure 8 Anxiolytiques utilisés.....	47
Figure 9 Classes anxiolytiques prescrites	48
Figure 10 Comparaison caractéristiques avec ou sans utilisation concomitante d'anxiolytique	48
Figure 11 Observance du traitement en fonction de l'association aux anxiolytiques.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification étiologique de la dépression	8
Tableau 2 Symptômes clinique de la dépression en fonction de l'âge	10
Tableau 3 Antidépresseurs imipraminiques et conseils de prise.....	14
Tableau 4 Antidépresseurs IMAO non sélectifs et conseils de prise	18
Tableau 5 Antidépresseur IMAO-A et conseils de prise.....	20
Tableau 6 Antidépresseurs ISRS et conseils de prise	22
Tableau 7 Antidépresseurs IRSNA et conseils de prise	24
Tableau 8 Autres antidépresseurs et conseils de prise.....	26
Tableau 9 Les médicaments anxiolytiques.....	34
Tableau 10 Observance du traitement en fonction de l'association à un anxiolytique	49

TABLES DES MATIERES

NOTE.....	4
SERMENT.....	5
REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	5
REVUE DE LITTERATURE	6
1 Traitement de l'épisode dépressif majeur.....	6
1.1 Physiopathologie de l'EDM.....	6
1.1.1 Définition.....	6
1.1.2 Epidémiologie.....	6
1.1.3 Etiologie neurobiologique.....	7
1.1.4 Classification.....	8
1.1.5 Clinique.....	9
1.2 Prise en charge médicamenteuse de l'EDM.....	12
1.2.1 Généralités.....	12
1.2.2 Antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques).....	14
1.2.3 Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	18
1.2.4 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	22
1.2.5 Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA)	24
1.2.6 Les autres antidépresseurs.....	26
2 Traitements anxiolytiques dans les troubles dépressifs.....	31
2.1 Médicaments utilisés.....	31
2.1.1 Les benzodiazépines.....	31
2.1.2 La Buspirone.....	32
2.1.3 Le Méprobamate.....	32
2.1.4 L'Hydroxyzine.....	33
2.1.5 Tranquillisant mineur : étifoxine (stresam®).....	33
2.1.6 Liste des médicaments.....	34
2.2 Rapport bénéfice-risque de la prescription d'anxiolytiques dans la dépression ..	35
2.2.1 Recommandations ANSM (2015).....	35
2.2.2 Arguments contre l'association.....	36

2.2.3	Arguments pour l'association.....	38
ETUDE.....		40
1	Objectifs de l'étude	40
2	Méthodes	40
2.1	Schéma de l'étude	40
2.2	Population de l'étude.....	40
2.3	Critères d'inclusion :	40
2.4	Définition des critères de l'étude	41
2.4.1	Définition de l'utilisation des antidépresseurs.....	41
2.4.2	Observance du patient au traitement antidépresseur à six mois.....	41
2.4.3	Durée du traitement antidépresseur.	42
2.4.4	Utilisation concomitante d'un anxiolytique	42
2.4.5	Co-variables	43
3	Résultats.....	44
3.1	Description de la population incluse	44
3.2	Modalités d'utilisation des antidépresseurs.....	45
3.3	Modalités d'utilisation des anxiolytiques	47
4	Discussion des résultats de l'étude	50
4.1	Population incluse.....	50
4.2	Modalité d'utilisation des antidépresseurs	50
4.3	Utilisation des anxiolytiques	51
5	Limites et biais de l'étude	53
CONCLUSION		54
BIBLIOGRAPHIE.....		56
LISTE DES FIGURES		59
LISTE DES TABLEAUX		60
ANNEXES.....		63

ANNEXES

ANNEXE 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressifs majeur, DSM-IV-TR

CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR, C'EST-A-DIRE CARACTERISE (DSM-IV-TR)

- A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
- 1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).
 - 2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)
 - 3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
 - 4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 - 5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 - 6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 - 7- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).
 - 8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).
 - 9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

ANNEXE 2 : TABLEAU DES RESULTATS DE L'ETUDE

patients	sexe	age	tranche d'age	classe atd	nom atd	date prescrite	medecin initiateur	coprescription?	medicet	copreclit	date apres la periode	date de reference	nombre de jour a	nombre de jour de la periode	MPR
Patient 1	f	79	60-80	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 25 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	seresta		16/10/2014	03/03/2015	166		168 1,01204819
Patient 2	f	66	60-80	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	tranxene		31/10/2014	12/03/2015	160		168 1,05
Patient 3	f	52	40-60	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	psychiatre	OUI	urbanyl		14/11/2014	29/04/2015	190		168 0,86597938
Patient 4	f	66	60-80	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			04/01/2015	23/06/2015	198		168 0,84848485
Patient 5	f	48	40-60	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			21/01/2015	24/06/2015	182		168 0,92307692
Patient 6	f	73	60-80	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			13/01/2015	10/06/2015	176		168 0,95454545
Patient 7	h	61	60-80	ISRS	Sertaline (Zoloft®) 50 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		06/02/2015	30/06/2015	172		168 0,97674419
Patient 8	h	48	40-60	autres antidepresser	Agomélatine (Valdoxan®)	depuis +2ans	psychiatre	OUI	alprazolam		30/01/2015	30/06/2015	179		168 0,93854749
Patient 9	f	51	40-60	IMIPRAMINIQUE	Amitriptyline (Elavil® ,Laroxyl®) 25 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			17/12/2014	16/05/2015	178		112 0,62921348
Patient 10	h	66	60-80	IMIPRAMINIQUE	Amitriptyline (Elavil® ,Laroxyl®) 25 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	bromazépam		18/12/2014	05/05/2015	166		168 1,01204819
Patient 11	f	68	60-80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			30/01/2015	23/06/2015	172		112 0,65116279
Patient 12	h	92	>80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		03/02/2015	01/07/2015	176		168 0,95454545
Patient 13	f	64	60-80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	21/11/2014	medecin generaliste	NON			20/01/2015	18/06/2015	177		168 0,94915254
Patient 14	f	65	60-80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			20/01/2015	13/06/2015	172		168 0,97674419
Patient 15	f	64	60-80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			14/01/2015	09/06/2015	174		168 0,96551724
Patient 16	f	66	60-80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			31/01/2015	06/06/2015	154		168 1,09090909
Patient 17	h	88	>80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	lorazépam		02/01/2015	29/05/2015	175		168 0,96
Patient 18	h	82	>80	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			05/11/2014	07/05/2015	111		112 0,53080569
Patient 19	f	60	40-60	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		20/11/2014	21/04/2015	280		168 0,93333333
Patient 20	h	48	40-60	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			06/01/2015	13/06/2015	186		84 0,4516129
Patient 21	f	45	40-60	ISRS	Citalopram (Séropram®) 20 mg	26/05/2014	medecin generaliste	NON			26/05/2014	26/02/2015	304		112 0,36842105
Patient 22	f	62	60-80	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 25 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		06/01/2015	01/07/2015	204		200 0,98039216
Patient 23	f	70	60-80	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 25 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	lorazépam		30/01/2015	18/06/2015	167		200 1,19760479
Patient 24	f	78	60-80	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 50 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	seresta		02/01/2015	30/06/2015	207		160 0,77294866
Patient 25	h	63	60-80	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 50 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	lorazépam		02/04/2014	02/09/2014	181		168 0,92811768
Patient 26	h	55	40-60	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 50 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	stresam		02/12/2014	05/05/2015	182		168 0,92307692
Patient 27	h	65	60-80	IMIPRAMINIQUE	Clomipramine (Anafрани®) 50 mg (boit	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			14/08/2014	02/06/2015	320		240 0,75
Patient 28	f	70	60-80	IMIPRAMINIQUE	Dosulepine (Prothiaden®) 75 mg boite	depuis +2ans	psychiatre	OUI	alprazolam		30/01/2015	16/06/2015	165		160 0,96969697
Patient 29	f	74	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 30 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	lorazépam		27/01/2015	19/06/2015	171		168 0,98245614
Patient 30	f	76	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 30 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			16/12/2014	03/06/2015	197		140 0,7106599
Patient 31	f	79	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 30 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			17/12/2014	26/05/2015	188		168 0,89361702
Patient 32	h	82	>80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 30 mg	12/10/2013	medecin generaliste	NON			05/11/2014	05/04/2015	179		168 0,93854749
Patient 33	f	68	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	depuis +2ans	psychiatre	NON			07/01/2015	05/06/2015	177		168 0,94915254
Patient 34	h	45	40-60	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	01/07/2014	medecin generaliste	NON			09/01/2015	09/06/2015	179		168 0,93854749
Patient 35	h	66	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			13/01/2015	18/06/2015	184		168 0,91304348
Patient 36	f	57	40-60	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	urbanyl		05/02/2015	27/06/2015	170		168 0,98823529
Patient 37	f	63	60-80	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		09/01/2015	26/06/2015	196		168 0,85719286
Patient 38	h	43	40-60	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	03/05/2014	medecin generaliste	NON			22/01/2015	25/06/2015	182		168 0,92307692
Patient 39	h	45	40-60	ISRS	Duloxétine (Cymbalta®) 60 mg	depuis +2ans	psychiatre	NON			10/12/2014	13/06/2015	213		168 0,78873239
Patient 40	f	44	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			15/07/2014	23/01/2015	220		140 0,63636364
Patient 41	f	66	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			18/12/2014	11/05/2015	172		140 0,81395349
Patient 42	h	57	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	lorazépam		20/12/2014	26/05/2015	185		168 0,90810811
Patient 43	h	68	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	09/05/2014	medecin generaliste	OUI	bromazépam		23/12/2014	06/06/2015	193		168 0,87046632
Patient 44	f	54	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	praticien hospitalier	OUI	valium		22/01/2015	24/06/2015	181		168 0,92811768
Patient 45	f	85	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			18/12/2014	17/06/2015	209		140 0,66985646
Patient 46	h	34	18-40	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	09/10/2014	medecin generaliste	NON			09/10/2014	01/04/2015	202		168 0,83168317
Patient 47	h	61	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	atarax		09/07/2014	04/02/2015	236		168 0,70588235
Patient 48	h	61	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	tranxene		27/01/2015	28/05/2015	149		168 1,12751678
Patient 49	f	34	18-40	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	14/10/2014	medecin generaliste	NON			16/12/2014	17/06/2015	211		168 0,79620853
Patient 50	h	61	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 10 mg	12/11/2014	medecin generaliste	NON			18/12/2014	26/06/2015	218		112 0,51376147
Patient 51	f	32	18-40	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	04/11/2014	medecin generaliste	NON	seresta		09/01/2015	30/06/2015	200		140 0,7
Patient 52	h	68	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	seresta		18/08/2014	06/01/2015	165		168 0,99408284
Patient 53	f	55	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			25/11/2014	29/04/2015	183		168 0,91803279
Patient 54	f	57	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	oct-13	medecin generaliste	NON			19/12/2014	26/05/2015	186		84 0,4516129
Patient 55	f	82	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			02/11/2014	07/04/2015	184		168 0,91304348
Patient 56	h	26	18-40	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 15 mg	28/01/2015	medecin generaliste	OUI	alprazolam		28/01/2015	25/06/2015	176		140 0,79545455
Patient 57	f	87	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	bromazépam		12/02/2015	01/07/2015	167		168 1,00598802
Patient 58	f	78	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	bromazépam		23/01/2015	10/06/2015	166		168 1,01204819
Patient 59	f	80	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			04/02/2015	26/06/2015	170		168 0,98823529
Patient 60	h	57	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	seresta		22/11/2014	20/05/2015	207		168 0,8115942
Patient 61	f	59	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	alprazolam		02/01/2015	04/06/2015	181		168 0,89811768
Patient 62	f	76	60-80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	OUI	bromazépam		29/01/2015	26/06/2015	176		168 0,95454545
Patient 63	f	44	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	24/01/2014	medecin generaliste	NON			24/01/2015	18/06/2015	173		112 0,64739884
Patient 64	f	50	40-60	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	depuis +2ans	psychiatre	NON			24/12/2014	29/04/2015	154		112 0,72727273
Patient 65	f	81	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 20 mg	déc-14	praticien hospitalier	NON			05/01/2015	05/06/2015	179		84 0,46927374
Patient 66	f	91	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 5 mg	25/06/2014	medecin generaliste	NON			18/01/2015	25/06/2015	186		112 0,60215054
Patient 67	h	24	18-40	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 5 mg	depuis +2ans	medecin generaliste	NON			23/12/2014	18/06/2015	205		168 0,81951122
Patient 68	f	80	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 5 mg	10/04/2014	medecin generaliste	NON			29/11/2014	20/06/2015	231		112 0,48484848
Patient 69	f	82	>80	ISRS	Escitalopram (Séroplex®) 5 mg	depuis +2ans	medecin general								

TITRE DE LA THESE : Les antidépresseurs et leurs associations aux anxiolytiques : évaluation du rapport bénéfice/risque.

Exemple d'étude au sein d'une pharmacie de Saône et Loire.

AUTEUR : MONTILLOT Isaline

RESUME :

Au cours d'un traitement antidépresseur, des anxiolytiques, en particulier des benzodiazépines sont régulièrement co-prescrits. Les conséquences de cette association ne sont pas toujours évaluées aussi bien au niveau de l'efficacité, de la tolérance, des éventuels effets indésirables, du risque de dépendance et de son impact sur l'utilisation de l'antidépresseur.

Ce mémoire présente dans une première partie, une revue de littérature concernant l'épisode dépressif majeur, ses traitements puis la description des anxiolytiques associés aux antidépresseurs et le rapport bénéfice/risque d'une telle association.

Dans une seconde partie, une courte étude a été réalisée au sein d'une pharmacie d'officine, afin de décrire la population, les modalités d'utilisation des antidépresseurs, les modalités d'utilisation des anxiolytiques associés ainsi que l'observance des patients aux traitements antidépresseurs avec et sans anxiolytiques associés.

MOTS CLES : épisode dépressif majeur, antidépresseurs, anxiolytiques, benzodiazépines, observance, dépendance, tolérance, effets indésirables