

RAPPORT

Les antidépresseurs

The antidepressants

MOTS-CLES : Antidépresseurs ; Dépression ; Suicide ; Neurodéveloppement

KEY-WORDS : Antidepressants ; Depression ; Suicide ; Neurodevelopment

Nom des rapporteurs : J.P. OLIÉ*, M.C MOUREN*

Commission V (Psychiatrie et santé mentale)

Membres du groupe de travail :

M. ADOLPHE, J.F. ALLILAIRE, E. BAULIEU, J. CAMBIER, B. FALISSARD, M. HAMON, H. LÔO, M.C. MOUREN, D. MOUSSAOUI, JP. OLIÉ, MO. RÉTHORÉ, J.D. VINCENT

Les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

RÉSUMÉ

Les médicaments antidépresseurs doivent être prescrits dans le respect des règles de bonne pratique : diagnostic d'épisode dépressif majeur ou de trouble relevant de ce type de traitement, posologie et durée de prescription adéquats.

Les effets neurobiologiques de ces médicaments demeurent insuffisamment élucidés : l'impact monoaminergique n'est qu'un des aspects au côté des effets neurotrophiques ou épigénétiques. On connaît trop peu les effets de ces molécules sur le fœtus et l'enfant : ceci ne justifie pas de méconnaître les états dépressifs de la femme durant ou après la grossesse ou de l'enfant et l'adolescent. Les antidépresseurs sont un moyen de réduire le risque suicidaire chez l'enfant ou l'adolescent, l'adulte jeune ou âgé.

* Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

SUMMARY

Antidepressant drugs must be prescribed according to good clinical practices: The diagnosis of a major depressive episode or other disorder requiring such treatment at an adequate dosage and duration.

The neurobiological effects of these drugs remain insufficiently clear: the monoaminergic impact is only one aspect along with neurotrophic or epigenetic effects. Too little is known about the effects of these molecules on the fetus or child: this does not mean ignoring depressive disorders in women during or after pregnancy or in children and adolescents. Antidepressants are a mean of reducing the risk of suicide in children, adolescents, and younger or older adults.

PREAMBULE

L'efficacité des antidépresseurs sur les symptômes émotionnels dépressifs ou anxieux est désormais bien établie : le risque de facilitation de conduites suicidaires par ces molécules est cependant mentionné. Mieux prescrire les antidépresseurs repose sur un meilleur repérage des symptômes justifiant le diagnostic d'épisode dépressif ou de trouble anxieux y compris chez l'enfant et le sujet âgé, sur un suivi attentif de l'évolution des symptômes.

MOTIF

Les médicaments antidépresseurs suscitent périodiquement dans les médias et le grand public des interrogations quant à leur bon usage étant affirmé qu'ils seraient trop souvent voire mal prescrits en France en particulier par les médecins généralistes.

Une meilleure connaissance des effets neurobiologiques de ces médicaments n'a pas résolu l'énigme de la physiopathologie des pathologies face auxquelles ils sont efficaces. Ceci pose la question des cibles neurobiologiques pertinentes pour les molécules du futur.

L'Académie de Médecine a considéré opportun de rappeler l'importance de ces médicaments lorsque judicieusement prescrits et la nécessité de recherches sur leurs effets neurobiologiques en particulier chez la femme enceinte, l'enfant et l'adolescent.

La classe des antidépresseurs regroupe les médicaments psychotropes capables de soulager les symptômes d'épisode dépressif caractérisé. Depuis la découverte des deux premiers agents de cette famille en 1957, [l'imipramine et l'iproniazide] plus de 30 composés ont été mis sur le marché par les industriels du médicament aucun des nouveaux produits n'apportant la preuve d'une plus grande efficacité que le premier tricyclique imipraminique (imipramine) ou le premier inhibiteur de la mono-amine oxydase ou IMAO (iproniazide).

Au cours des années 80 est apparue la classe des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) d'un maniement facilité qui a participé à leur large succès.

A partir des années 2000 ont été mises au point des molécules ayant un spectre neurobiologique plus large et/ou nouveau : inhibition de recapture de neuromédiateurs autres que la sérotonine (noradrénaline, dopamine), impact chronobiologique, effets sur corrélats biologiques du stress... Ceci n'a pas permis :

- d'identifier les mécanismes physiopathologiques du trouble dépressif,
- d'obtenir un meilleur rapport thérapeutique tel que réduction du délai d'action, meilleure efficacité, pourcentage plus élevé de patients en rémission ou guéris.

Ceci explique que l'ECT (électroconvulsivothérapie) demeure un recours thérapeutique en cas d'urgence (risque suicidaire ou risque vital en particulier chez le sujet âgé) ou d'échec des traitements antidépresseurs. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation cérébrale profonde sont d'autres voies potentielles de recours thérapeutique en cours d'évaluation. Les antidépresseurs de première génération (imipraminiques et IMAO) s'avèrent toujours utiles pour certains patients n'ayant pas tiré avantage de molécules de deuxième ou troisième génération.

La majorité des prescriptions d'antidépresseurs sont effectuées par le médecin généraliste en particulier chez les sujets âgés qui reçoivent 4 fois plus ce type de traitement lorsqu'ils sont institutionnalisés comparativement à la population générale du même âge vivant dans la communauté.

Actuellement, le diagnostic de dépression ne peut pas s'appuyer sur une mesure biologique ou un examen paraclinique. De même il n'existe pas d'outil permettant de prédire la réponse de la symptomatologie dépressive à un médicament antidépresseur : environ 1/3 des sujets déprimés ne répondront pas à un premier antidépresseur alors qu'ils répondront pour 2/3 d'entre eux à un autre médicament antidépresseur.

Il convient de rappeler que la durée de traitement médicamenteux d'un épisode dépressif ne peut être inférieure à 4 mois. Certains états mentaux pathologiques chroniques (dépression

chronique, trouble obsessionnel-compulsif (TOC), trouble anxieux...) imposent une prescription au long cours de ce type de médicament [1]. Des ruptures de stock de certaines molécules (iproniazide, imipramine...) se sont récemment produites : un patient équilibré avec l'un de ces médicaments ne peut impunément être soumis à un autre traitement puisque la réactivité à ces médications est individuelle.

LA MESURE DE LA DEPRESSION ET DE L'EFFET ANTIDEPRESSEUR

La presse grand public affirme périodiquement que les français consomment trop d'antidépresseurs au motif du constat d'une consommation supérieure à celle des pays comparables. Cette assertion omet de prendre en compte :

- le fait que les français consomment davantage de médecines que les pays comparables : qu'il s'agisse de jours d'hospitalisation, d'actes chirurgicaux ou de médicaments. La facilité d'accès à l'offre de soins doit évidemment être prise en considération ;
- le fait que la morbidité des pathologies justifiant la prescription d'un antidépresseur est élevée ; la prévalence ponctuelle du trouble dépressif en population générale est de l'ordre de 6 %, celle des troubles anxieux de 4 à 6 % : la prévalence ponctuelle de la consommation d'antidépresseurs en France est inférieure à 6 % ;
- le fait que les prescriptions d'antidépresseurs sont en croissance dans les pays comparables dont la consommation talonne voire dépasse désormais celle qui est observée en France.

Le diagnostic de dépression est incontestablement moins difficile chez l'adulte que chez l'enfant et l'âgé bien que la symptomatologie puisse toujours être influencée par les capacités d'introspection ou de reconnaissance-expression des émotions.

Des outils ont été élaborés à type de listes de symptômes pour aider au diagnostic de trouble dépressif : diverses propositions existent sous forme d'entretiens structurés pour faciliter un repérage des symptômes dépressifs. Des échelles de mesure quantitative sont disponibles pour mesurer l'intensité de cette symptomatologie. Le nombre de listes de critères pour le diagnostic, d'entretiens structurés ou d'échelles de quantification indique qu'aucun de ces outils ne donne une entière satisfaction. Il est bien évident que ces outils de repérage et d'évaluation ne sauraient remplacer le point de vue du clinicien expérimenté.

Il est possible de développer des outils d'auto-évaluation capables d'aider le patient à porter lui-même le diagnostic : le Diagnostic Inventory for Depression est un exemple ayant montré une bonne concordance avec le diagnostic porté par un cotateur expérimenté travaillant avec

un outil d'hétéroévaluation. Il existe cependant des outils d'application beaucoup plus simple : le PHQ-2 a montré une excellente sensibilité-spécificité en explorant deux aspects dépressifs essentiels, l'inhibition et l'anhédonie.

Pour l'évaluation de l'intensité de la symptomatologie les listes d'items les plus largement utilisées sont l'échelle de Hamilton, la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), le Beck Depression Inventory (BDI) auxquels s'ajoute la Geriatric Depression Scale (GDS). Beaucoup de questions conceptuelles et méthodologiques demeurent cependant non résolues :

- l'échelle de Hamilton ne comporte qu'un item (sur 17 ou 21 selon les versions) pour l'anhédonie qui est pourtant un symptôme cardinal du trouble dépressif,
- l'échelle MADRS est faite pour quantifier l'effet des antidépresseurs tricycliques : elle est a priori non informative pour des traitements ayant d'autres effets que les tricycliques.

Selon les recommandations de la HAS documentées par l'expérience pratique des cliniciens le traitement de la dépression repose sur les médications antidépressives, les psychothérapies voire les deux conjointement [2]. La Task Force 2007 du Collegium International de Neuro-Psychopharmacologie (CINP) retenait l'existence d'une efficacité comparable entre psychothérapies et médicaments exceptée la supériorité des médicaments dans le cas de dépressions avec éléments délirants. Les études d'ajout d'un médicament à une psychothérapie ou d'une psychothérapie à un médicament [3] rapportent un modeste avantage par rapport à la mise en œuvre d'une seule modalité de traitement. Selon l'étude de Krupnick en 1996 [4] ayant évalué le poids de l'alliance thérapeutique après avoir randomisé 225 déprimés dans 4 bras thérapeutiques (thérapie cognitivo-comportementale (TCC), psychothérapie de soutien, imipramine, placebo), la qualité de l'alliance thérapeutique résultant de la confiance du patient envers le médecin et de l'engagement de celui-ci dans le traitement du patient explique jusqu'à 21 % de la variance. Ceci pose évidemment la question de l'effet médecin jamais prise en compte.

LE RISQUE SUICIDAIRE

Le suicide est la première complication du trouble dépressif. L'OMS estime à 1 million le nombre de morts par suicide chaque année dans le monde : 5 à 20 % des patients déprimés se suicident. Une étude prospective de suivi à 5 ans de patients déprimés a montré que le risque

de tentative de suicide était augmenté (x 21) en cas d'épisode dépressif ou de rémission partielle (x 4) par rapport à la rémission complète.

On estime que seulement 25 % des patients déprimés reçoivent un traitement adéquat pour leur dépression et la majorité des sujets déprimés qui se sont suicidés ne recevaient pas d'antidépresseurs.

Le rôle éventuellement déclencheur de conduites suicidaires d'un traitement antidépresseur est connu depuis l'origine de ces médicaments : la levée de l'inhibition dépressive en début de traitement pourrait en être le mécanisme explicatif. Les études ne rapportent pas de différences d'une molécule à l'autre qu'il s'agisse du risque ou de l'effet protecteur [5].

De nombreuses études en condition écologique ont suggéré que le taux des prescriptions d'antidépresseurs était inversement corrélé à la mortalité suicidaire. Les études observationnelles indiquent également un effet protecteur des antidépresseurs notamment des IRS vis-à-vis des conduites suicidaires, tentatives de suicide et suicides [6]. Il a pu être montré que la période où l'incidence des tentatives de suicide est la plus élevée chez les sujets déprimés traités par antidépresseur ou par psychothérapie est le mois précédent l'initiation du traitement, le risque déclinant ensuite progressivement à partir du moment où le traitement est instauré.

L'alerte portant sur le risque d'induction du suicide chez l'adolescent recevant un antidépresseur lancée au cours des années 2000 a conduit à une réduction de prescriptions d'antidépresseurs et à une augmentation des conduites suicidaires [7]. Il est établi que les sujets sous antidépresseurs au long cours sont à moindre risque suicidaire [8, 9].

Depuis les mises en garde concernant les prescriptions d'antidépresseurs chez les enfants et adolescents, il s'est avéré que les cliniciens portent moins souvent le diagnostic de dépression, prescrivent moins d'antidépresseurs cette baisse des prescriptions n'étant pas compensée par l'utilisation d'autres traitements de la dépression. Ceci a pu être associé à une augmentation des suicides des jeunes aux Etats Unis, au Pays Bas et au Canada alors que les taux de suicide étaient auparavant en diminution constante depuis au moins 20 ans.

Bien qu'un bénéfice populationnel des antidépresseurs doive être retenu à partir de cet ensemble d'études il n'en demeure pas moins que certains patients pourraient présenter un risque suicidaire augmenté lors de l'instauration du traitement antidépresseur. Plusieurs études de cohortes ont rapporté l'émergence d'idées de suicide chez 3 à 17 % des patients au cours des premières semaines de traitement. Les prédicteurs de l'émergence des idées de suicide sont des facteurs classiques de risque suicidaire : dépression sévère, début à l'adolescence,

nombre d'hospitalisations, abus de drogue, trouble de personnalité, tentative de suicide passée, chômage, retraite, âge jeune. [10]

Les études quasi-expérimentales du style Gotland [11] démontrent que la formation des médecins à la reconnaissance et à la prise en charge de la dépression s'accompagne d'une diminution des taux de suicide.

La littérature ne donne aucune preuve de l'intérêt de la sismothérapie dans la prévention du suicide même si ce traitement est souvent utilisé dans les dépressions particulièrement suicidaires... Les études portant sur la stimulation cérébrale profonde montrent un risque suicidaire augmenté chez des sujets parkinsoniens implantés et stimulés au niveau sous-thalamique. Une étude de suivi de 20 sujets stimulés pour une dépression résistante rapporte que 2 patients sont décédés de suicide. [12]

Enfin, l'effet de la TMS appliquée au niveau du cortex orbitofrontal ou dorsolatéral sur la vulnérabilité suicidaire mérite d'être évalué dans la mesure où des données suggèrent que la modulation de la réponse émotionnelle, de la mémoire émotionnelle et de la prise de décision induite par TMS pourrait agir de façon spécifique sur le risque suicidaire.

Une méta-analyse récente chez l'adulte indique que les psychothérapies n'ont pas d'effet sur les idées suicidaires en dépit de leur effet sur la dépression. Une étude récente randomisée a comparé les IRS aux thérapies interpersonnelles chez près de 300 patients déprimés traités en ambulatoire et suivis sur 4 mois : l'émergence d'idées de suicide a été plus fréquemment notée (19 %) dans le groupe thérapie interpersonnelle qu'avec IRS (9 %).

CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

La prévalence élevée des troubles dépressifs est encore trop méconnue :

- 2.1 à 3.4 % chez l'enfant ;
- 14 % chez l'adolescent (au moins 1 EDM entre 12 et 17 ans)

Chez l'enfant et l'adolescent la difficulté du diagnostic est liée aux facteurs inhérents au développement cognitif et affectif : les modalités d'expression du trouble dépressif varient en fonction du stade de développement influençant les capacités d'introspection et de communication. Les outils aussi bien diagnostiques que pour la mesure d'intensité doivent être ajustés à cette réalité : les études devraient au minimum distinguer 2 tranches d'âge, entre 6 et 12 ans d'une part, entre 13 et 18 ans d'autre part. Les études d'efficacité des médicaments antidépresseurs chez l'enfant n'ont pas pris en compte cet aspect pourtant évident. [13]

Le recours à des entretiens structurés pour aboutir à un diagnostic ne dispense pas du nécessaire recueil d'informations auprès de l'enfant mais aussi des parents, des enseignants voire des pairs.

A ce jour un seul antidépresseur (fluoxétine) a obtenu une AMM pour le traitement de la dépression de l'enfant : la majorité des prescriptions d'antidépresseur à cet âge de la vie se font hors AMM.

Diverses alertes ont circulé au long des années 2000 pour souligner le risque suicidaire imputable à ces médicaments dans cette tranche d'âge (paroxétine et venlafaxine en 2003, ensemble des médicaments de la classe en 2004 et 2005), ainsi que les conséquences endocriniennes éventuelles de leur prise (fluoxétine). Concernant le risque suicidaire, deux études en 2007 (7, 13) rapportent un OR = 2.22 pour l'une et un OR = 1.55 pour l'autre. La prescription d'un antidépresseur chez l'enfant ou l'adolescent (avant 18 ans) ne doit se faire qu'en deuxième intention après vérification répétée (4 à 6 consultations) du diagnostic d'épisode dépressif. Elle doit ensuite être renouvelée dans le cadre d'un suivi rapproché. [14]

La fréquence de prescription des psychotropes en France chez l'enfant et l'adolescent est similaire à celle qui est rapportée dans les pays voisins (Grande-Bretagne, Allemagne) : de l'ordre de 2,2 % (pourcentage de sujets de 0 à 18 ans ayant reçu un psychotrope). Les antidépresseurs représentent ¼ de ces prescriptions contre 40 % aux USA [15]. Ces prescriptions d'antidépresseur concernent surtout les sujets de 15 à 18 ans. Il convient de rappeler que les troubles anxieux sont aussi une indication de prescription d'antidépresseur, sertraline ayant une AMM pour le traitement du TOC de l'enfant.

Trois types de données sont disponibles pour évaluer le rapport bénéfices/risques des antidépresseurs chez le sujet de moins de 18 ans :

- les registres nationaux [16] : le registre suédois a recensé 52 suicides avec un ratio RR/OR = 0.14 pour les sujets de 15 à 19 ans ;
- les études cas-témoin : l'étude de Olfson [17] rapporte chez les 6-18 ans un ratio RR/OR de 1.52 pour les tentatives de suicide ;
- les études de cohorte [18, 19] donnent un OR entre 1.5 et 2.0.

On connaît trop peu les effets de ces médicaments sur le fœtus ou l'enfant naissant lorsque prescrits à la femme enceinte. Il est décrit un syndrome néonatal associant irritabilité, pleurs et agitation lorsque la mère a reçu un traitement antidépresseur. Des effets moteurs et comportementaux ultérieurs sans effet cognitif ont été décrits de même qu'est posée la question d'un lien entre traitement antidépresseur de la mère et symptomatologie autistique ultérieure de l'enfant.

De fait, les monoamines et la sérotonine en particulier jouent un rôle déterminant dans la maturation du cortex cérébral et des études chez l'animal de laboratoire ont montré que l'administration d'antidépresseur de type IRS dans la période périnatale entraîne des troubles comportementaux à long terme [20].

D'un autre côté il faut prendre en compte les possibles effets délétères de la dépression de la mère ou de l'enfant sur le neurodéveloppement.

SUR LE PLAN NEUROBIOLOGIQUE

C'est au début des années 60 que furent identifiés 2 effets neurobiologiques des antidépresseurs : inhibition de l'enzyme mono amine oxydase et inhibition de recapture des monoamines (sérotonine 5-HT, noradrénaline NA) par le neurone présynaptique. Ces effets induisent une augmentation de la concentration de ces neuromédiateurs dans la fente synaptique.

C'est ainsi qu'est née l'hypothèse monoaminergique de la dépression selon laquelle un épisode dépressif majeur serait sous-tendu par une hypoactivité monoaminergique cérébrale, que viendraient contrecarrer les antidépresseurs, qu'il s'agisse des inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAOs comme l'iproniazide), des bloquants de la recapture de la 5-HT et de la NA (comme l'imipramine) ou encore des antagonistes de récepteurs présynaptiques inhibiteurs (comme la miansérine et la mirtazapine).

Cette hypothèse est à l'origine du développement de la plupart des antidépresseurs utilisés aujourd'hui, en particulier les divers IRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram et son énantiomère actif le escitalopram le plus sélectif d'entre eux) et les inhibiteurs mixtes de la recapture de 5-HT et de NA (milnacipran, venlafaxine, duloxétine,). Des inhibiteurs mixtes de la recapture de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline ont également été développés dans le but de stimuler directement tous les systèmes monoaminergiques centraux. Aujourd'hui encore l'hypothèse monoaminergique continue de mobiliser les groupes pharmaceutiques avec le développement de molécules ciblées à la fois sur la recapture de la 5-HT et/ou de la NA et sur des récepteurs responsables d'effets secondaires, pour en améliorer la tolérabilité : la vortioxétine (Brintellix® ; AMM en cours), dont l'action antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ vise à améliorer l'effet antidépresseur et à réduire les effets gastro-entériques inhérents à son effet inhibiteur sur la recapture de la 5-HT en est un exemple. C'est aussi le cas avec des ARN interférants administrés directement par voie nasale (en spray) pour non plus bloquer tel ou tel récepteur mais en inhiber la synthèse en vue d'augmenter l'efficacité et la tolérabilité des antidépresseurs de type IRS.

L'hypothèse monoaminergique ne rend pas totalement compte des altérations neurobiologiques associées à la dépression. Ce constat a conduit à rechercher, depuis déjà une vingtaine d'années, d'autres altérations neurobiologiques possiblement associées à la survenue d'un épisode dépressif majeur. C'est ainsi qu'ont été mis en évidence, chez une proportion élevée de patients sévèrement déprimés, d'une part un déficit du rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-adrénocorticotrope (HPA), et d'autre part une involution d'une structure clé du cerveau limbique, l'hippocampe. En réalité, un lien étroit a pu être établi entre ces deux phénomènes allostatiques puisque le déficit du rétrocontrôle de l'axe du stress entraîne une élévation des taux circulants de cortisol, et donc une plus grande imprégnation du tissu cérébral par ce glucocorticoïde aux potentialités neurotoxiques. Dans l'hippocampe, le cortisol en excès déclenche une neuroplasticité négative caractérisée par une régression de l'arborisation dendritique et des contacts synaptiques des neurones, voire leur mort par apoptose (cas des neurones pyramidaux de la région CA3), ainsi qu'une diminution de la capacité d'autres neurones à se renouveler (cf neurogenèse des cellules en grains dans le gyrus dentelé).

Ces observations sont à la base de nouvelles pistes pour le développement d'antidépresseurs innovants, tels des bloquants des récepteurs de la corticolibérine (CRH) et de l'arginine-vasopressine (AVP) pour s'opposer à l'activation tonique de l'axe HPA, ou à des agents anti-glutamate pour prévenir les processus neurotoxiques. D'ores et déjà, le blocage des récepteurs NMDA du glutamate par la kétamine s'est révélé présenter une efficacité anti-dépressive [21]. La diminution des taux extracellulaires du glutamate (conduisant à une moindre activation de ses récepteurs) par des agents stimulant sa capture par les astrocytes (comme le riluzole) pourrait être un axe de recherche pour de nouveaux traitements. Enfin, l'une des conséquences d'une hyperactivation glutamatergique étant la mise en œuvre de processus neuroinflammatoires, l'association d'anti-inflammatoires aux médicaments antidépresseurs semble être une piste intéressante selon des résultats publiés très récemment [22].

Il se dégage aujourd'hui une vision relativement consensuelle concernant le rôle central de facteurs neurotrophiques, en particulier le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), conduisant à une nouvelle hypothèse, dite neurotrophique, de la physiopathologie dépressive [23]. De fait, un déficit en BDNF a été régulièrement observé à la fois dans le cerveau post mortem de déprimés (suicidés) et dans l'hippocampe d'animaux de laboratoire présentant des symptômes de type dépressif à la suite de manipulations environnementales et/ou génétiques. Or le BDNF est un facteur essentiel à la prolifération, la différenciation et la survie de neurones : ce déficit pourrait être responsable de l'involution de l'hippocampe constaté à la

suite d'épisodes dépressifs sévères répétés. A contrario, tous les traitements antidépresseurs dont on dispose aujourd'hui (y compris l'agomélatine pourtant ciblée d'abord sur les récepteurs de la mélatonine, la kétamine et même l'électro-convulsivothérapie) stimulent la production cérébrale de BDNF, et l'administration intra-cérébrale directe de ce facteur neurotrophique exerce des effets de type antidépresseur chez l'animal de laboratoire.

Les travaux actuels portant sur les mécanismes épigénétiques de régulation de l'expression du gène codant le BDNF, et/ou des gènes codant les éléments clés des voies de signalisation en aval de son récepteur TrkB laissent à penser que de nouvelles générations d'antidépresseurs, ciblés sur les processus épigénétiques, pourraient voir le jour au cours de la prochaine décennie.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

- 1) Les critères utilisés pour l'aide au diagnostic de trouble dépressif notamment dans les enquêtes épidémiologiques et les outils de mesure de l'intensité des symptômes dépressifs et de l'évolution sous l'action des traitements pharmacologiques doivent être enseignés à tout médecin : ils sont une aide au repérage de la symptomatologie et aux décisions thérapeutiques, en particulier prescrire ou ne pas prescrire un antidépresseur.**
- 2) Bien prescrits les antidépresseurs ont un effet anti suicidaire. Cependant la mise en route d'un traitement antidépresseur doit se faire après évaluation des facteurs de risque de conduite suicidaire. Les règles de bonnes pratiques doivent être respectées : réévaluation hebdomadaire de l'état du patient pendant le premier mois, bimensuelle pendant le 2^{ème} mois au moins mensuelle ensuite, posologie réduite chez les sujets âgés ou fragilisés par un handicap mental.**
- 3) Des études portant sur les effets des antidépresseurs chez l'enfant sont hautement souhaitables :**
 - pour en évaluer l'efficacité selon l'âge de l'enfant,**
 - pour apprécier les conséquences neurodéveloppementales et biologiques de l'introduction de tels agents sur un cerveau en développement.**

La primoprescription d'un antidépresseur chez les sujets de moins de 18 ans doit être réservée aux médecins spécialistes en pédiatrie et/ou en psychiatrie.

- 4) Certains états pathologiques nécessitent un traitement antidépresseur au long cours : la non disponibilité plus ou moins transitoire de certains médicaments**

antidépresseurs en officine devrait être prévenue par des actions adéquates des autorités de santé auprès des industriels concernés.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

P. Courtet (Professeur de Psychiatrie, Montpellier), P.M. Llorca (Professeur de Psychiatrie, Clermont-Ferrand), D. Bailly (Professeur de Psychiatrie, Marseille), E. Acquaviva (Pédopsychiatre, Hôpital Robert Debré), D. Purper (Professeur Pédopsychiatrie, Montpellier), V. Camus (Professeur Psychiatrie, Tours), M. Hamon (Professeur Neurobiologie, Paris).

RÉFÉRENCES

1. Bourgeois ML., Gay C., Henry C., Masson M.
Les troubles bipolaires
Lavoisier edit Paris, 2014
2. HAS, Recommandations pour la pratique clinique, mai 2002.
Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire.
3. Guidi J., Fava1 GA., Fava M. et Papakostas GI.
Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis
Psychological Medicine, 2011, 41, 321–331.
4. Krupnick JL., Sotsky SM., Simmens SM. et al.
The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: Findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program.
Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1996, 64(3), 532-539
5. Valenstein M, Kim HM, Ganoczy D. et al.
Antidepressant agents and suicide death among US Department of Veterans Affairs patients in depression treatment.
J Clin Psychopharmacol. 2012, 32(3):346-53
6. Barbui C., Esposito E., Cipriani A.
Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies
CMAJ, 2009, 180, 3, 291-297.
7. Gibbons RD., Brown CH., Hur K., et al.
Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents
Am J Psychiatry 2007;164:1356-1363
8. Angst J, Gamma A, Sellaro R, et al.
Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study.
J Affect Disord. 2002, 72 (2):125-38.
9. Nierenberg AA, Leon AC, Price LH et al.
Crisis of confidence: antidepressant risk versus benefit.
J. Clin. Psychiatry. 2011, 72; e11
10. Friedman RA., Leon AC.
Expanding the Black Box — Depression, Antidepressants, and the Risk of Suicide
N Engl J Med. 2007; 356:2343-2346

11. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H.
Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners.
J Affect Disord. 1995;35(4):147-52.

12. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al.
Deep Brain Stimulation of the Human Reward System for Major Depression-Rationale, Outcomes and Outlook.
Neuropsychopharmacology, 2014, 4. 2014.28.

13. Pfeffer CR.
The FDA pediatric advisories and changes in diagnosis and treatment of pediatric depression.
Am J Psychiatry. 2007;164(6):843-6.

14. HAS, Recommandations de bonne pratique, juillet 2011
Dépression de l'adolescent : repérage, diagnostic et prise en charge initiale.

15. Acquaviva E., Legleye S., Auleley GR, et al.
Psychotropic medications in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data
BMC Psychiatry, 2009, 9:72

16. Isacson G.
Antidepressive treatment is the best prevention against suicide among young people
Lakartidningen, 2005, 102, 14, 1076-1078

17. Olfson M., Marcus SC., Shaffer D.,
Antidepressant Drug Therapy and Suicide in Severely Depressed Children and Adults: A Case-Control Study FREE
Arch Gen Psychiatry. 2006;63(8):865-872

18. Valuck RJ., Libby AM., Sills MR. et al.
Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study.
CNS Drugs. 2004;18(15):1119-32.

19. Tihonen J, Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al
Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort.
Arch. Gen. Psychiatry, 2006, 63(12), 1358-67

20. Popa D, Léna C, Alexandre C, Adrien J.
Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development : evidence from sleep, stress, and behavior. Journal of Neuroscience. 2008,28 : 3546-3554.

21. De Maricourt P., Jay T., Goncalvès P. et al.
Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur les mécanismes d'action de la kétamine dans la dépression
L'Encéphale. 2014, 40,48-55
22. Berk M., Dean O., Drexhage H. et al
Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness
BMC Medicine 2013, 11:74
23. Olié JP, Costa e Silva JA, Macher JP.
Neuroplasticity: A new approach to the pathophysiology of depression.
Science Press 2004